

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/70237 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/66**,
31/662, 31/665, 31/675, A61P 31/04, 31/10, 31/12, 33/00,
33/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03201

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. März 2001 (21.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 14 127.7 22. März 2000 (22.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **JOMAA PHARMAKA GMBH** [DE/DE]; Frank-
furter Strasse 50, 35392 Giessen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JOMAA, Hassan**
[DE/DE]; Frankfurter Strasse 50, 35392 Giessen (DE).

(74) Anwälte: **PANTEN, Kirsten** usw.; Reichel und Reichel,
Parkstrasse 13, 60322 Frankfurt am Main (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK,
DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT,
RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

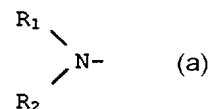
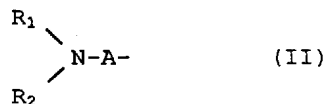
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF ORGANOPHOSPHOROUS COMPOUNDS FOR PRODUCING A MEDICAMENT FOR TREATING IN-
FECTIONS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PHOSPHORORGANISCHEN VERBINDUNGEN ZUR HERSTELLUNG EINES
MEDIKAMENTS ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN



(57) Abstract: The invention relates to the use of organophosphorous compounds of the general formula (I), wherein B is selected from the group consisting of group (II) and group $\text{R}_1\text{-N=A-}$ (III) and wherein A is selected from the group which consists of an alkylene amine group, an alkenylene amine group, a hydroxyalkylene amine group, an alkyleneimine group, an alkenyleneimine group and a hydroxyalkyleneimine group, whereby the nitrogen atom is situated in the chain which binds the phosphor atom to the nitrogen atom of group (IV) or group $\text{R}_1\text{-N=}$, for the therapeutic and prophylactic treatment of infections in humans and animals that are caused by viruses, bacteria, fungi, and parasites. The invention also relates to pharmaceutical preparations which contain said compounds as an active ingredient and to their use as fungicides, bactericides and herbicides for plants.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wobei B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Gruppe (II) und der Gruppe $\text{R}_1\text{-N=A-}$ (III) besteht, und wobei A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenaminrest, einem Alkenylenaminrest, einem Hydroxyalkylenaminrest, einem Alkyleniminrest, einem Alkenyleniminrest und einem Hydroxyalkyleniminrest besteht, wobei sich das Stickstoffatom in der Kette befindet, die das Phosphoratom mit dem Stickstoffatom der Gruppe (a) oder der Gruppe $\text{R}_1\text{-N=}$ verbindet, zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten und pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen als Wirkstoff enthalten, sowie ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.



WO 01/70237 A1

VERWENDUNG VON PHOSPHORORGANISCHEN VERBINDUNGEN ZUR HERSTELLUNG EINES
MEDIKAMENTS ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN

Die Erfindung betrifft die Verwendung von phosphororganischen Verbindungen und ihren Salzen, Estern und Amiden zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen bzw. geringere Umweltbelastungen verursachen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die universell bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt sowohl eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, Bakterien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten als auch eine fungizide, bakterizide und herbizide Wirkung bei Pflanzen. Erfindungsgemäß sind unter einzelligen Parasiten nach der engen Definition der Parasitologie ausschließlich Protozoen zu verstehen. Durch einen C-N-C Spacer zeigen die als Antibiotika bekannten Fosmidomycinderivate eine verbesserte Aufnahme durch Mikroorganismen, womit sich zum Beispiel eine schnellere Elimination der Parasiten im Falle der Malaria erreichen läßt. Dies hat den Vorteil, daß durch eine schnellere Elimination der Parasiten ein schnelleres Abklingen der klinischen Symptomatik erzielt wird.

Die Stoffe sind für andere Anwendungen bereits in der Literatur beschrieben worden, wie z.B. N'-(Diphenylphosphinoylmethyl)-N,N-diethylethan-1,2-diamin in Tetrahedron; 53; 30; 1997; 10313-10330, 1,2,3-Triazol-1-ylmethylphosphonsäure in Heterocycles; 40; 2; 1995; 545-550 und 3-Phosphonomethyl-octahydrobenzoimidazol-1-ylmethyl)-phosphonsäure in Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.; 101; 1-4; 1995; 131-140.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen

Formel (I):



wobei R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_3 oder OX_4 besteht,

wobei X_3 oder X_4 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht,

und B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Gruppe (II)



und der Gruppe (III)



besteht,

wobei A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Alkylenaminrest, einem Alkenylenaminrest, einem Hydroxyalkylenaminrest, einem Alkyleniminrest, einem Alkenyleniminrest und einem Hydroxyalkyleniminrest besteht, wobei sich das Stickstoffatom in der Kette befin-

det, die das Phosphoratom mit dem Stickstoffatom der Gruppe



in der R_1 und R_2 in Gruppe (II) gleich oder verschieden sind und R_1 und R_2 für die Gruppe (II) und R_1 für die Gruppe (III) aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht, wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Bevorzugt ist A eine Aminogruppe, in der das Stickstoffatom nicht endständig vorliegt. Bevorzugt verbindet A das Stickstoff und das Phosphoratom mit drei Atomen (ohne Substituenten).

Beispiele für Substituenten an den Kohlenstoffatomen und am Stickstoffatom sind Hydroxyreste, Alkylreste, Arylreste, Stickstoffheterocyclen, Säurereste, Amine, Cycloalkylreste, Sulfonreste, Acylreste und Acylanilidinreste. Dabei können die Kohlenstoffatome auch zwei Substituenten aufweisen.

Insbesondere sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (IV)



entsprechen, wobei

R_1 , R_2 , R_3 und X_4 wie für Formel (I) definiert sind, und A aus der Gruppe ausgewählt ist, die

aus C-N-C, C=N-C, C-N=C besteht, wobei die Kohlenstoffatome mit einer Hydroxy- oder Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

Besonders bevorzugt sind R₁ eine Hydroxygruppe, R₂ aus der Gruppe ausgewählt, die aus Acetyl und Formyl besteht, R₃ aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl, Alkoxyaryl und OX₃ besteht, und X₃ und X₄ aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl und Alkoxyaryl besteht, und können, soweit sie beide vorliegen, gleich oder verschieden sein.

Ferner sind die Verbindungen bevorzugt, die der Formel (V)



entsprechen, wobei

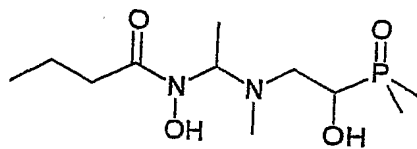
R₁, R₃ und X₄ wie für Formel (I) definiert sind, und A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C-N-C, C=N-C, C-N=C besteht, wobei die Kohlenstoffatome mit einer Hydroxy- oder Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

Besonders bevorzugt ist R₁ aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht, und R₃ ist aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl, Alkoxyaryl und OX₃ besteht, und X₃ und X₄ sind aus der Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl und Alkoxyaryl besteht, und können, soweit sie beide vorliegen, gleich oder verschieden sein.

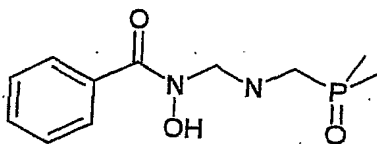
Im folgenden werden Beispiele für Verbindungen angegeben, die sich als vorteilhaft erwiesen haben. Die mit 1 bis 8 durchnummerierten Verbindungen haben sich als besonders geeignet erwiesen:

- 5 -

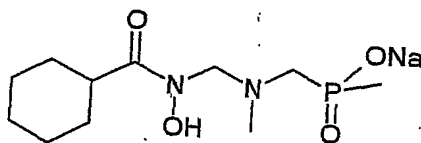
Substanz 1



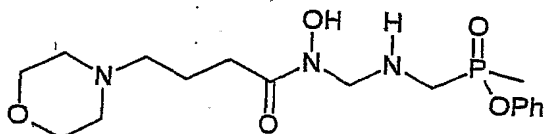
Substanz 2



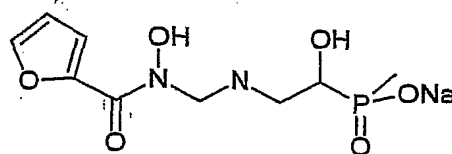
Substanz 3



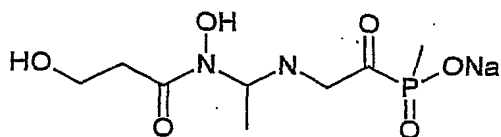
Substanz 4



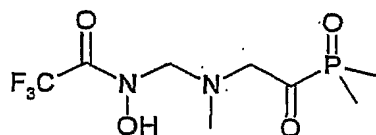
Substanz 5



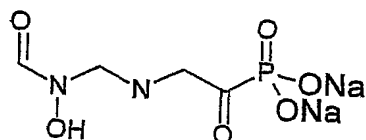
Substanz 6



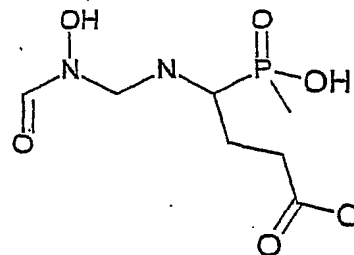
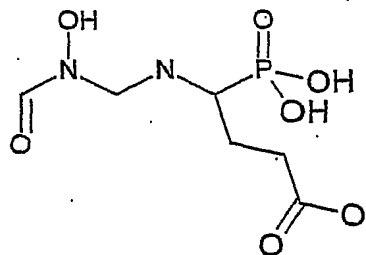
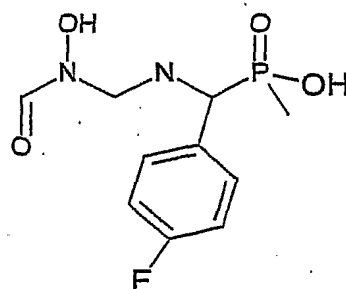
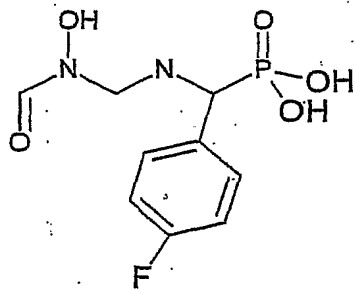
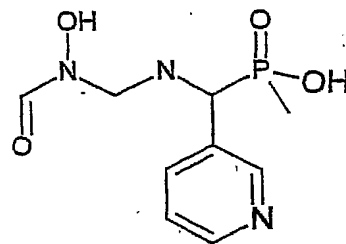
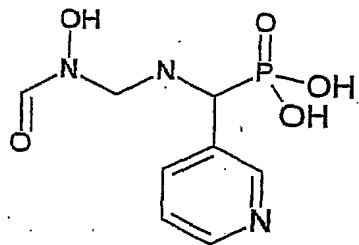
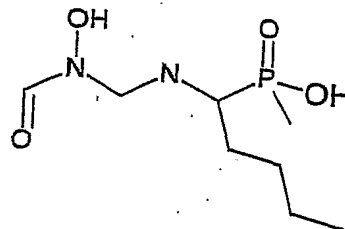
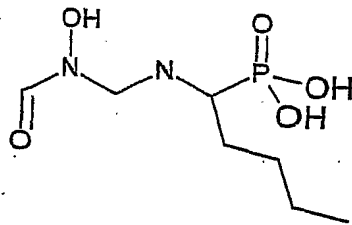
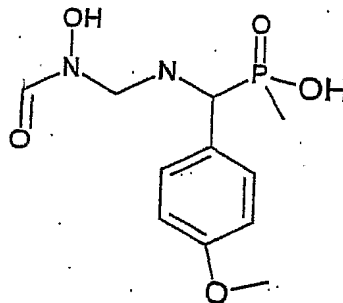
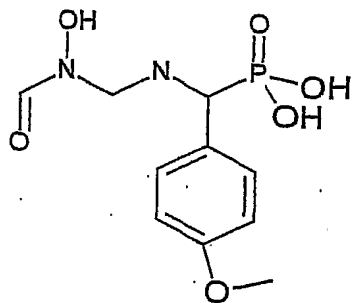
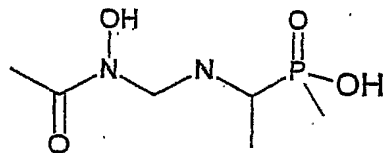
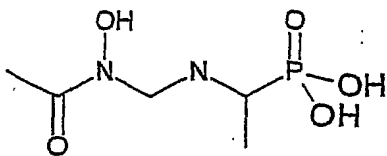
Substanz 7



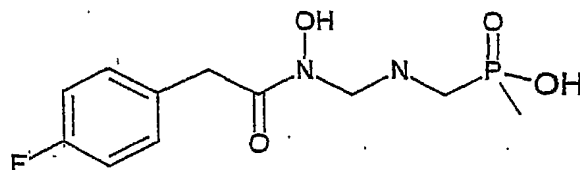
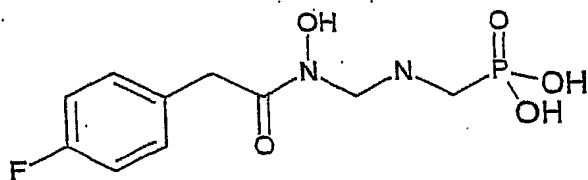
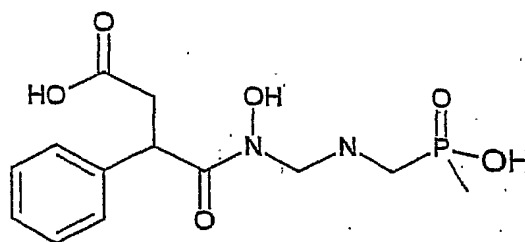
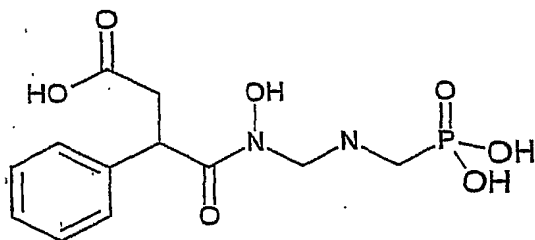
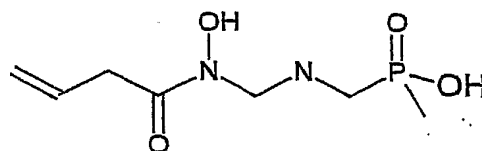
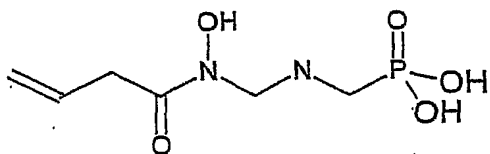
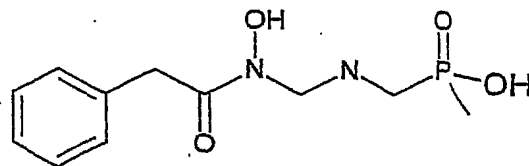
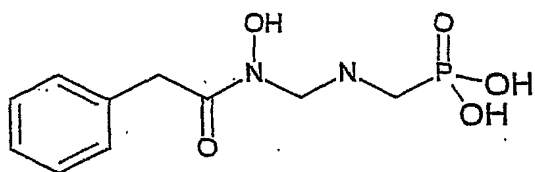
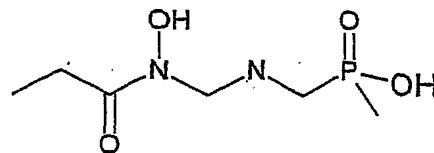
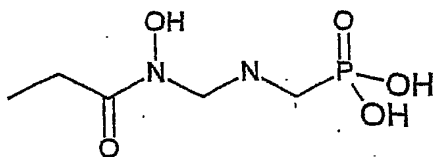
Substanz 8

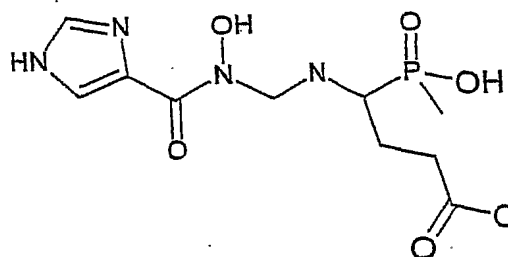
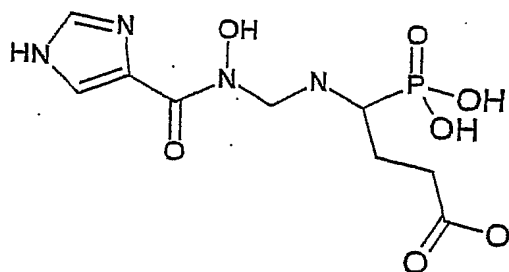
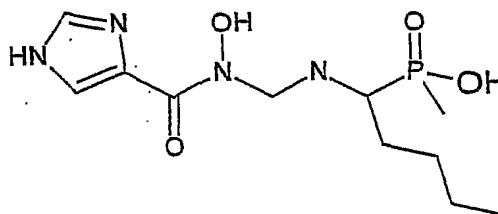
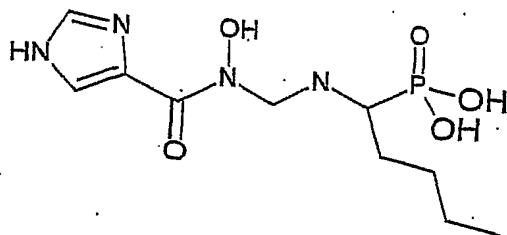
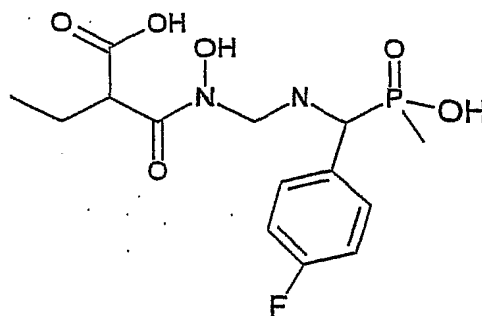
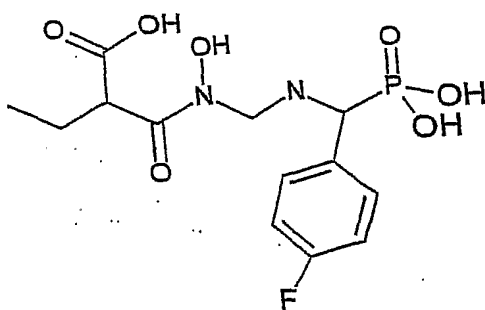
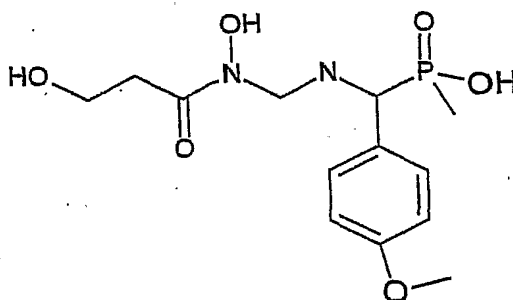
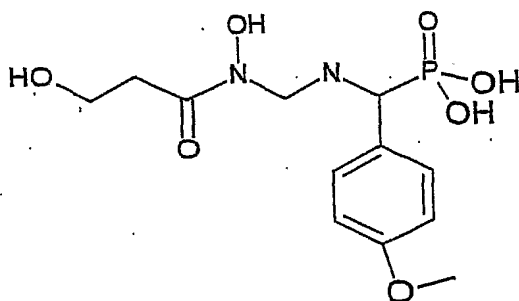
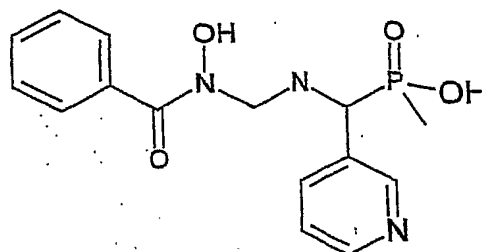
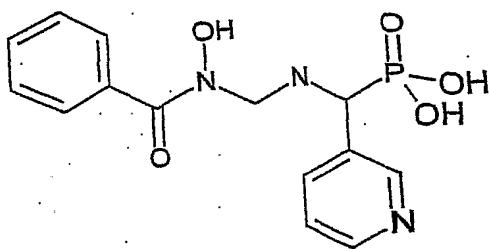
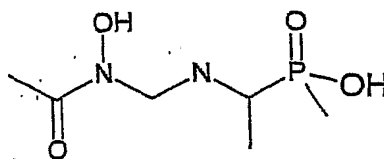
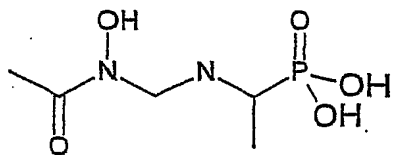


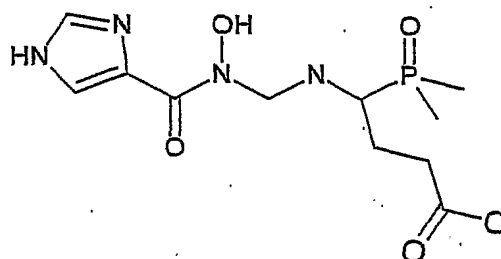
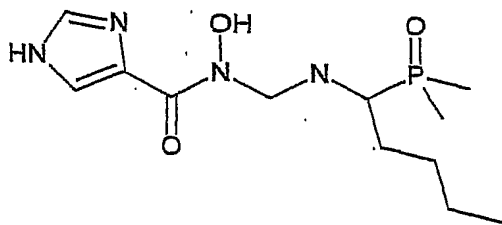
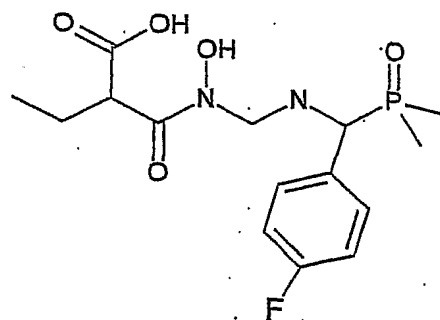
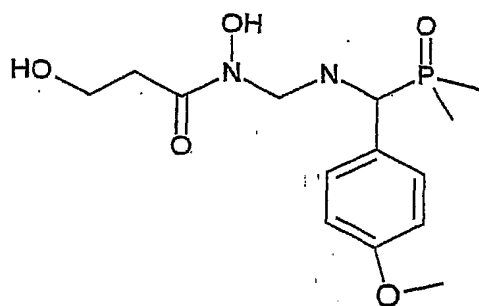
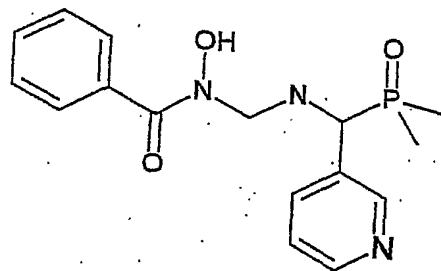
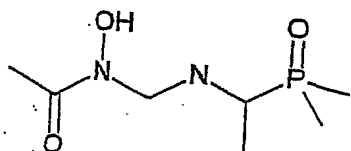
- 6 -

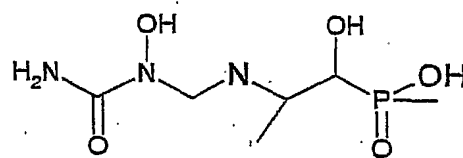
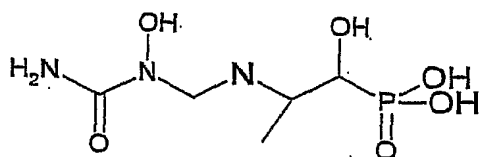
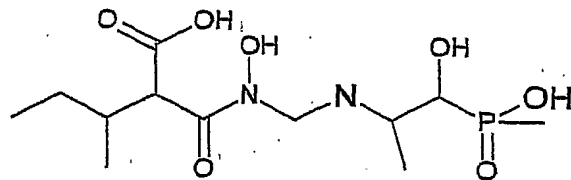
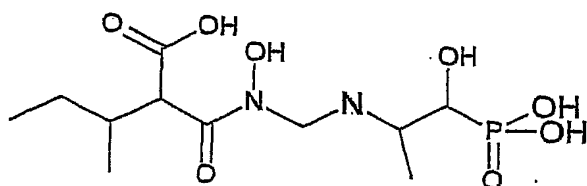
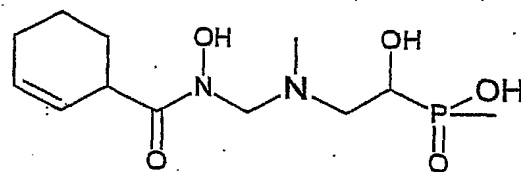
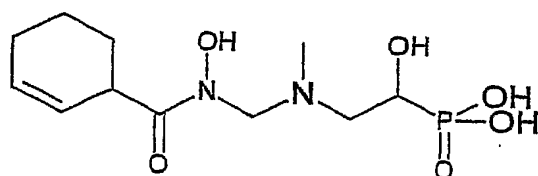
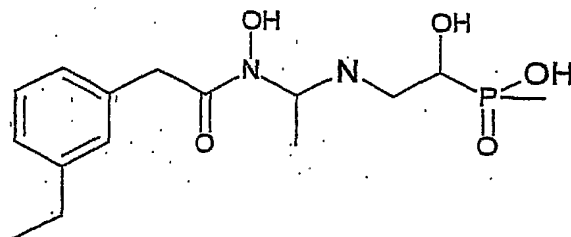
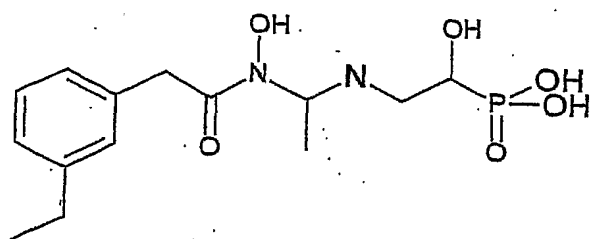
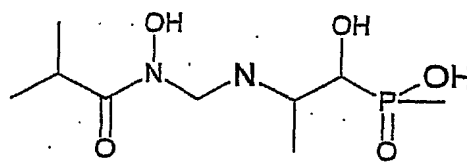
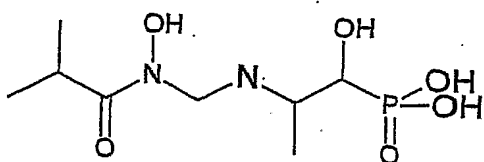


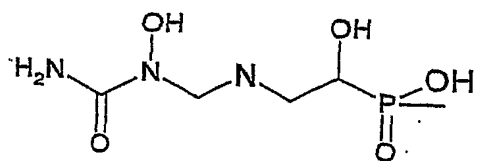
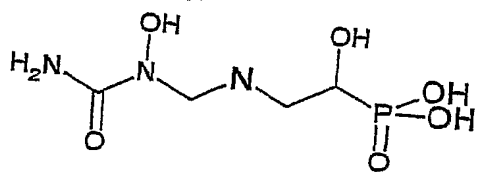
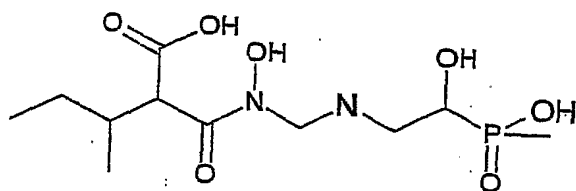
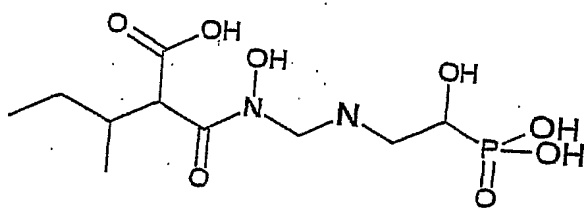
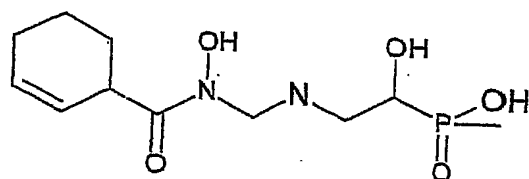
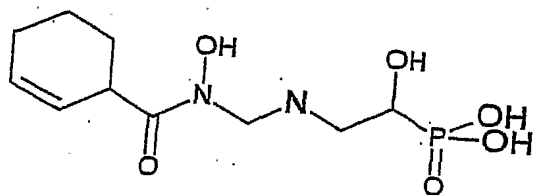
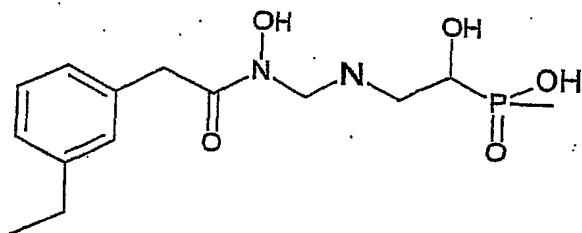
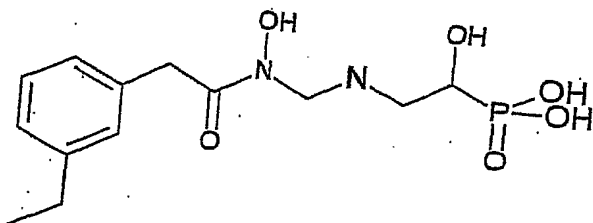
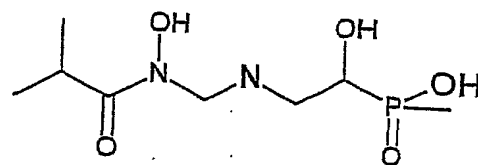
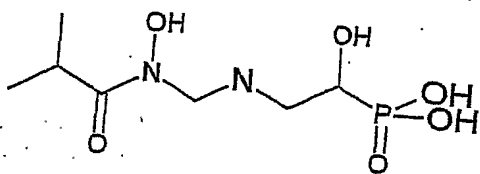
- 7 -

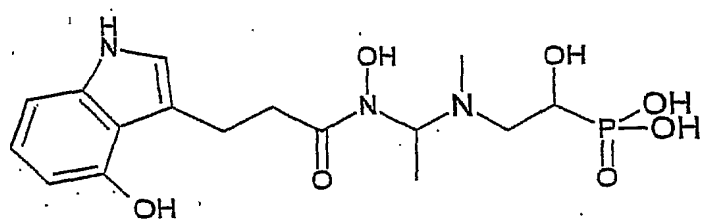
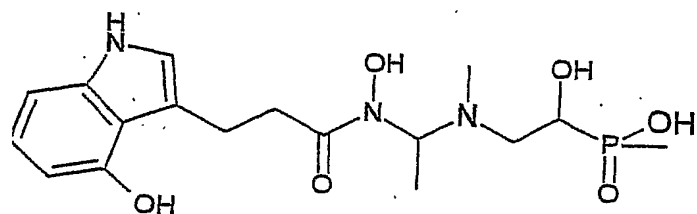
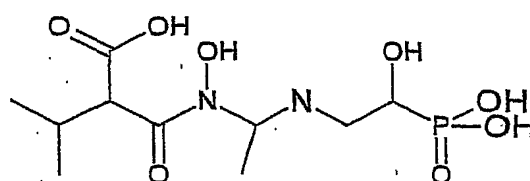
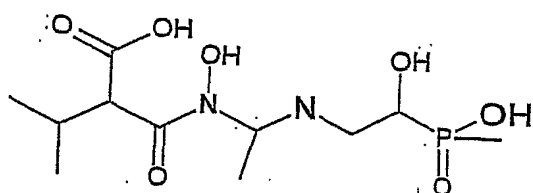
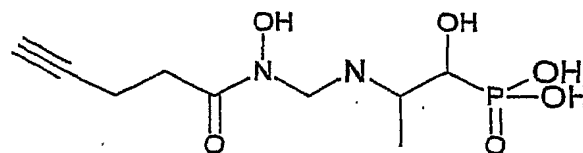
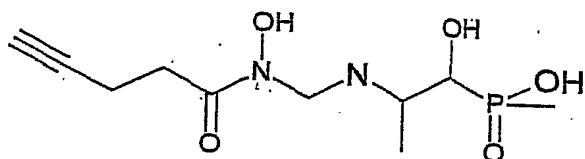
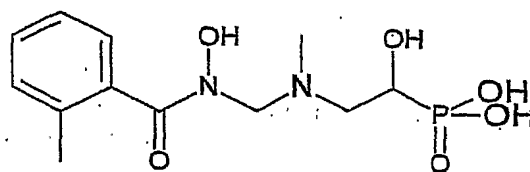
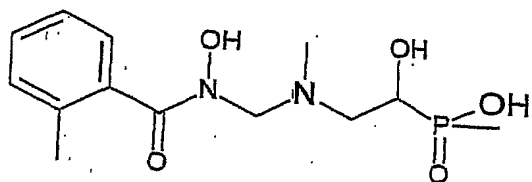
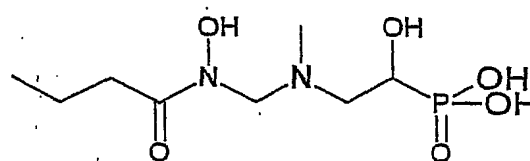
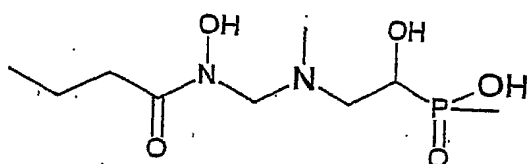




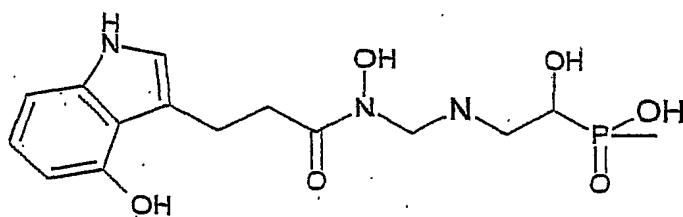
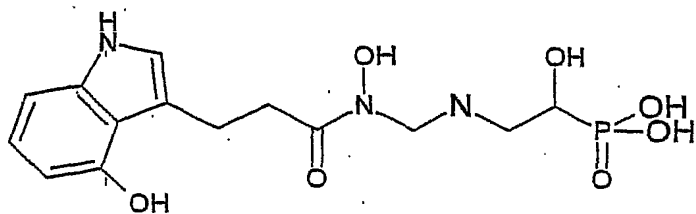
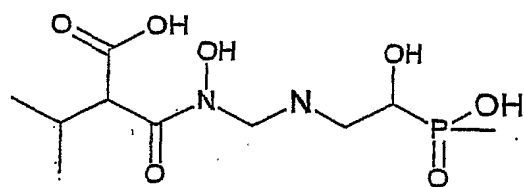
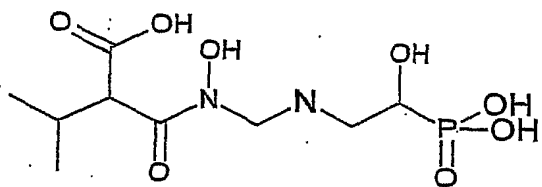
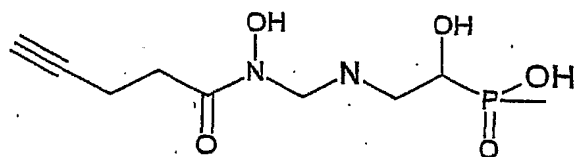
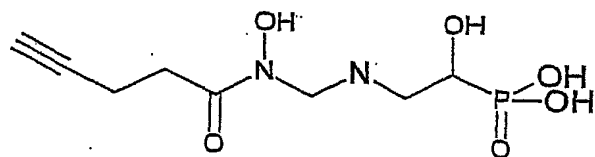
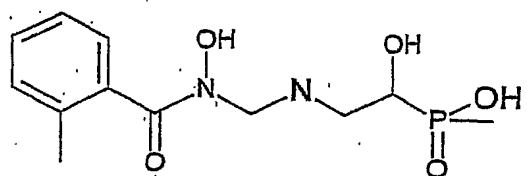
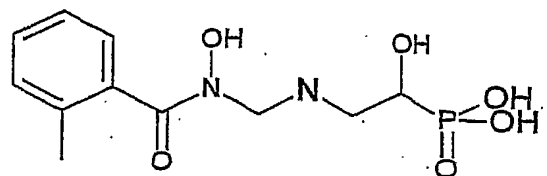
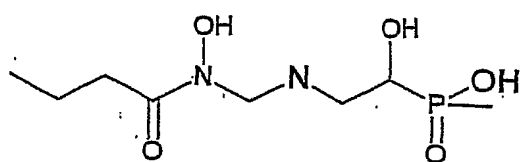
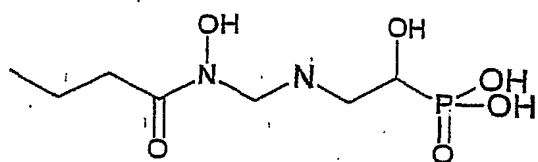


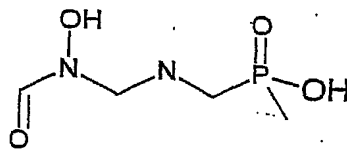
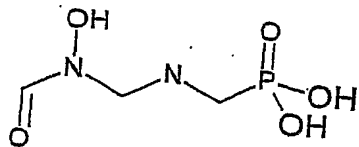
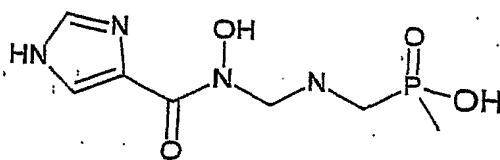
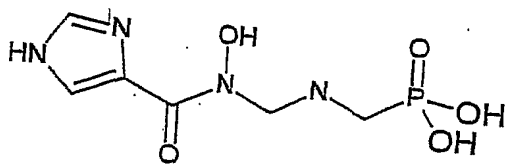
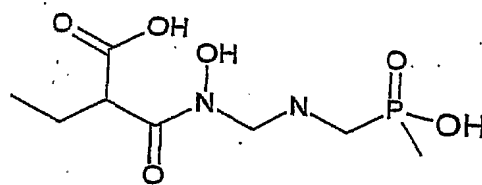
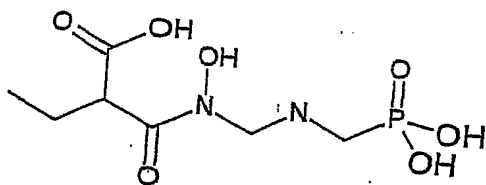
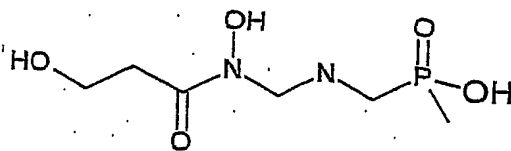
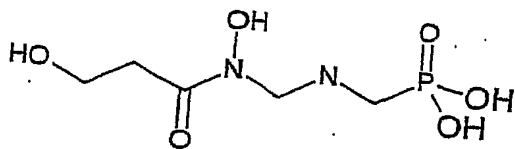
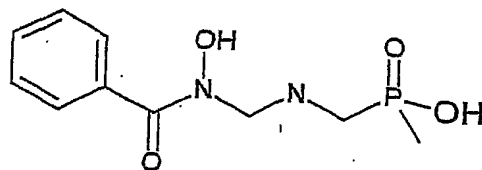
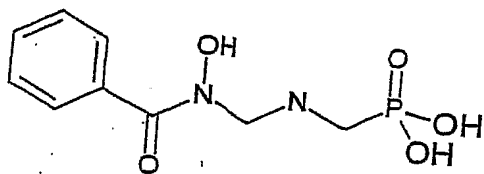
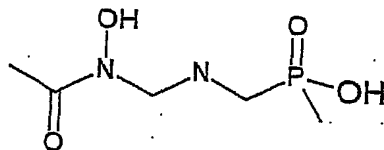
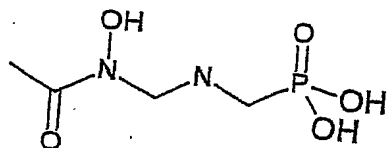




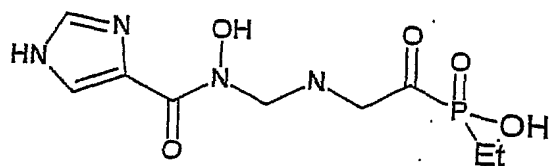
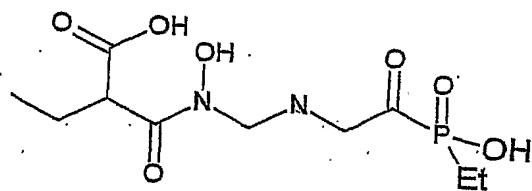
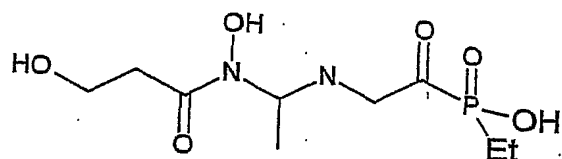
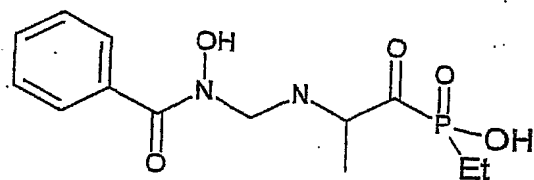
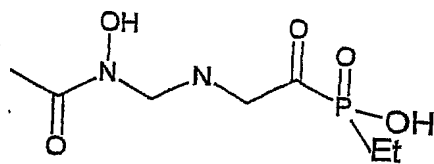
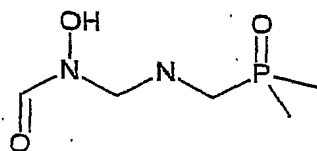
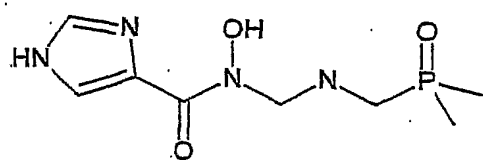
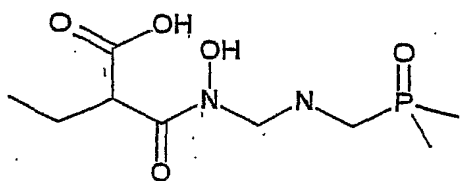
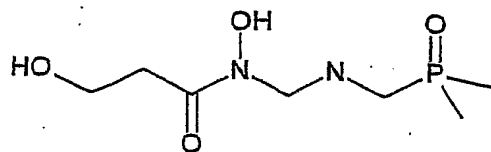
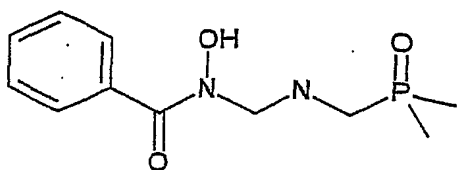
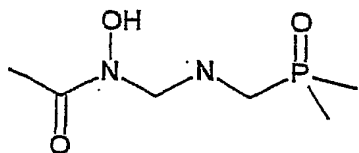


- 13 -

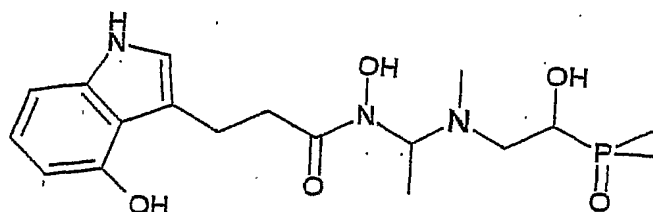
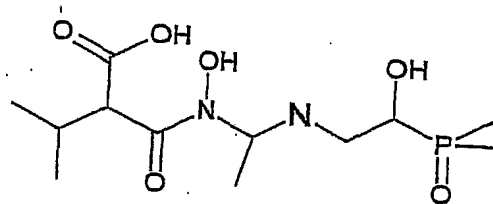
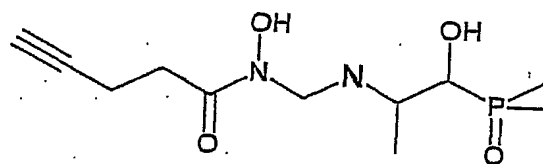
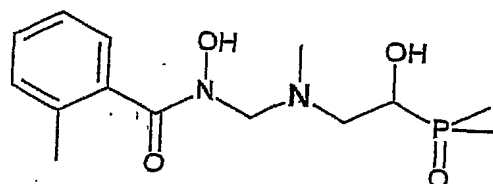
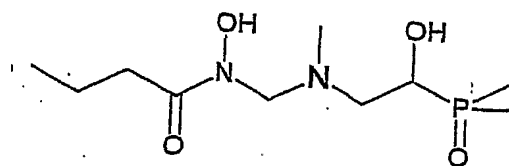
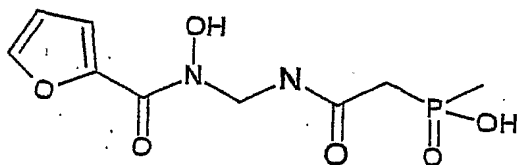
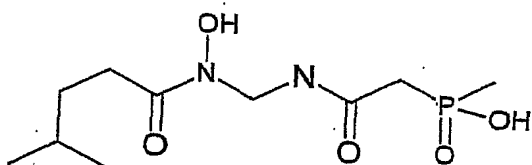
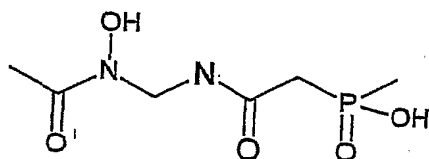
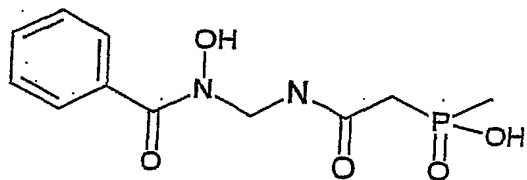
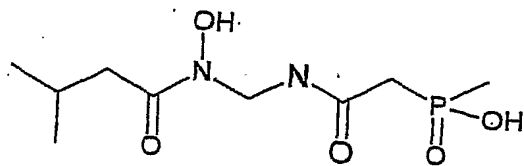




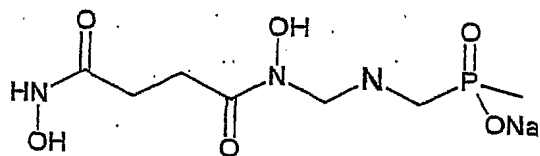
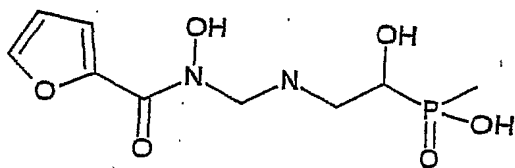
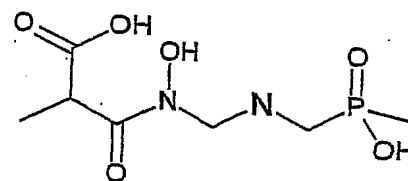
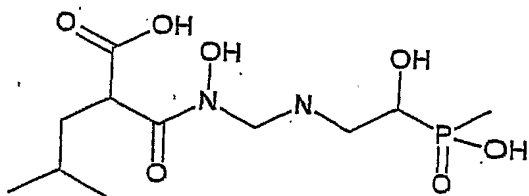
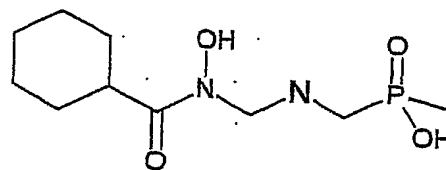
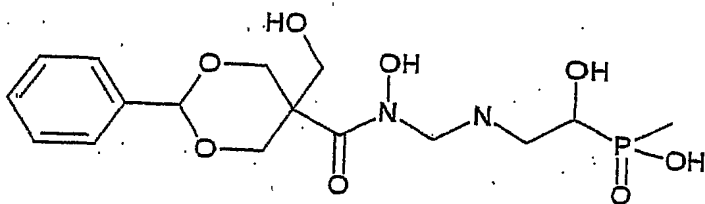
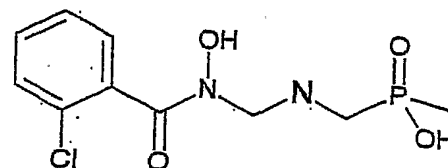
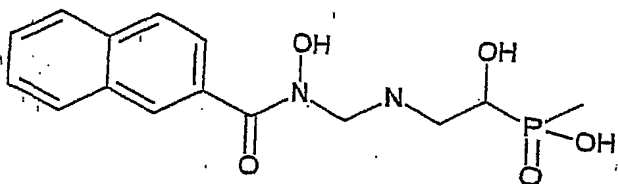
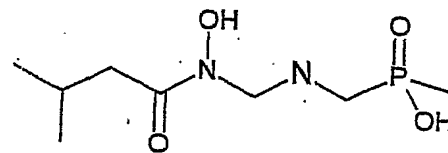
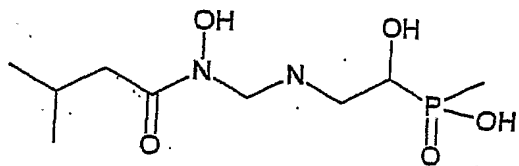
- 15 -

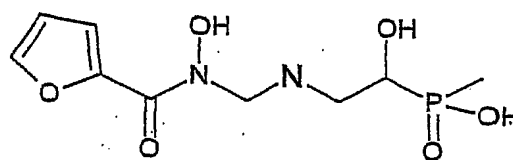
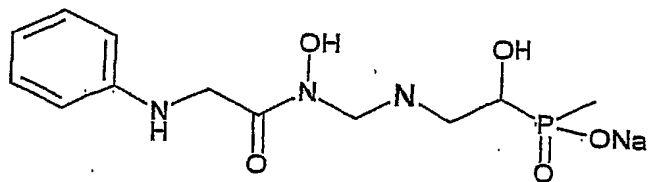
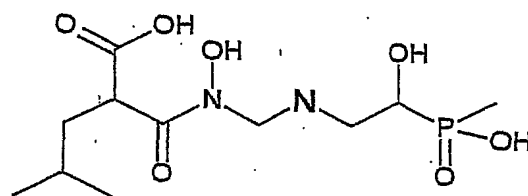
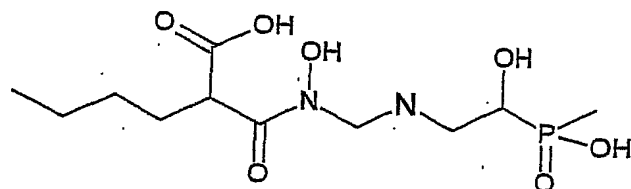
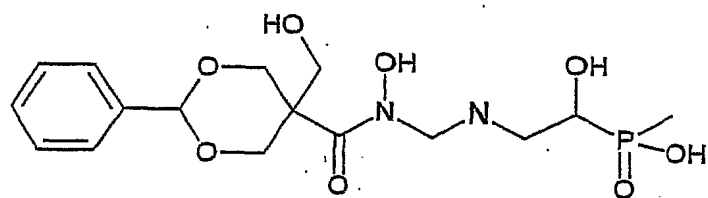
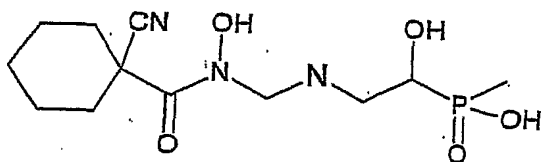
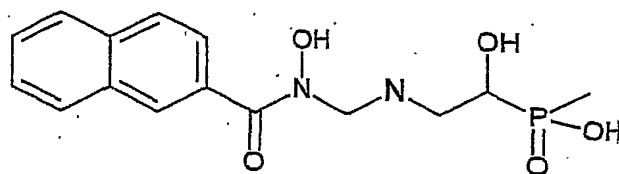
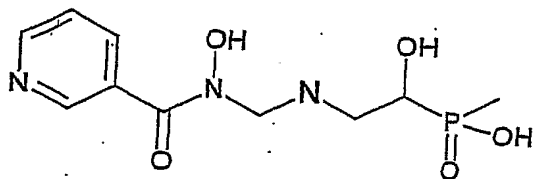
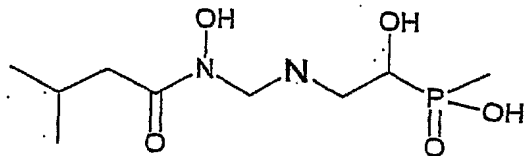
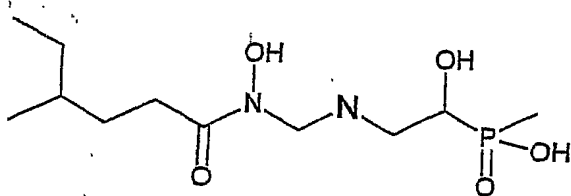


- 16 -

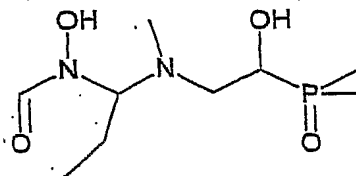
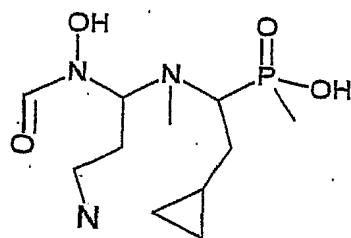
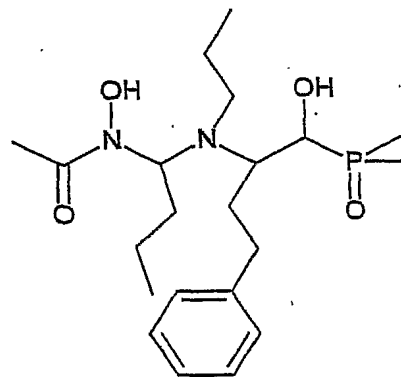
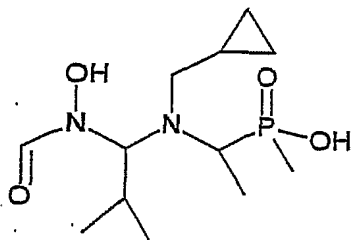
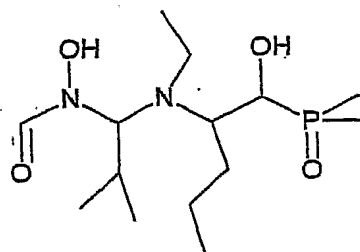
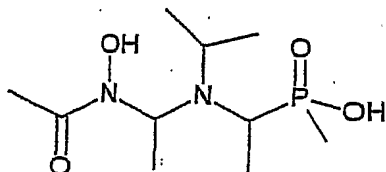
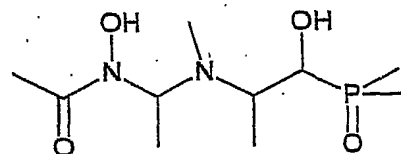
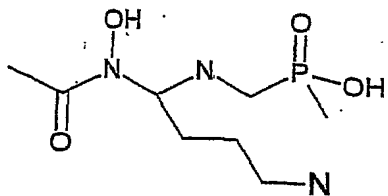
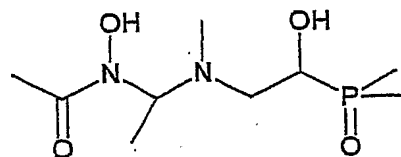
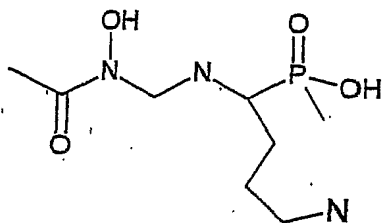


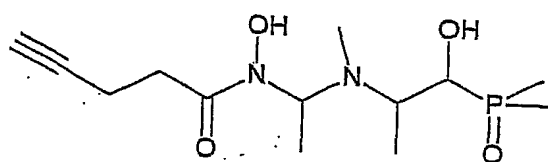
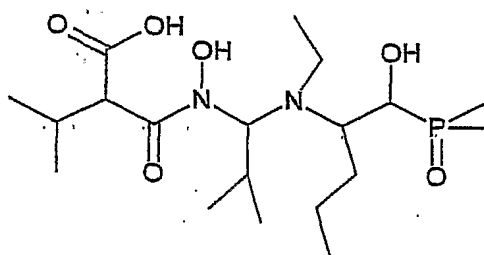
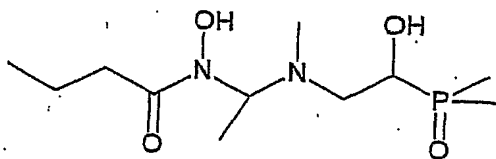
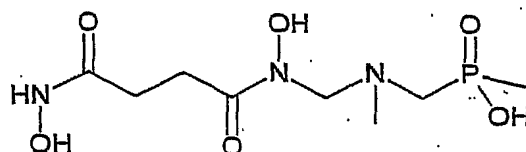
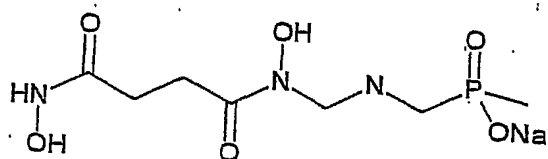
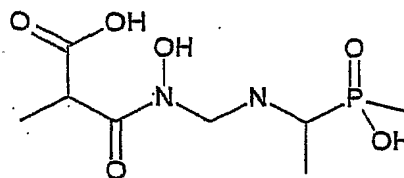
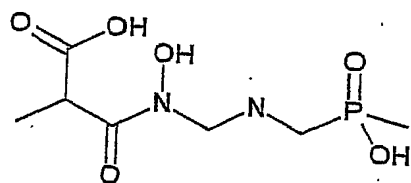
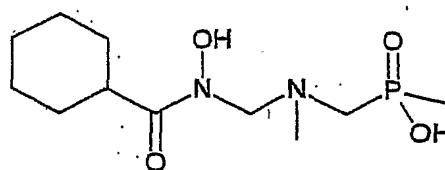
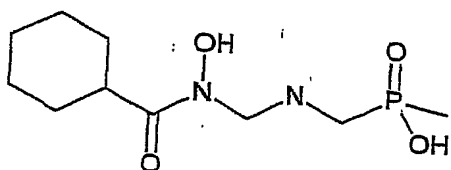
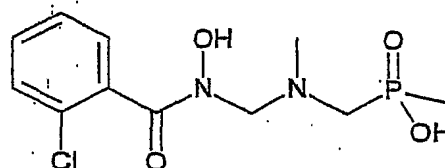
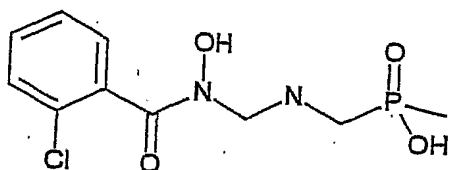
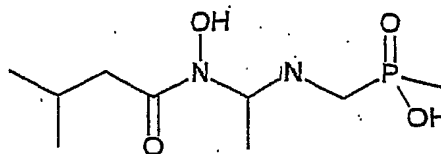
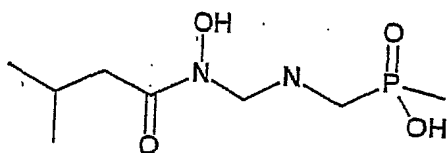
- 17 -



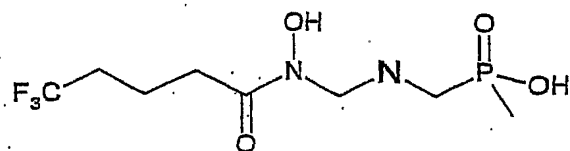
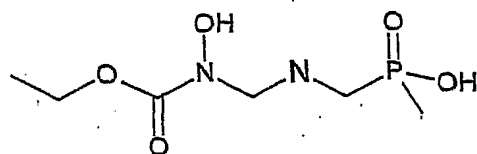
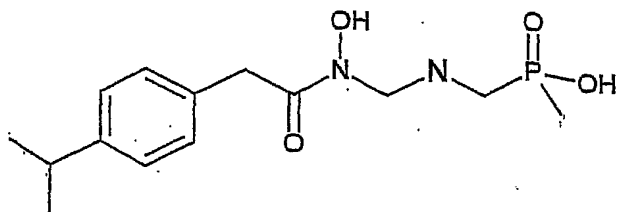
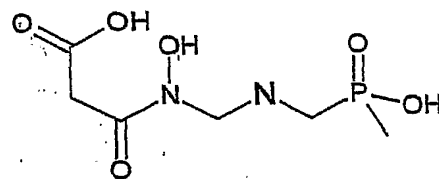
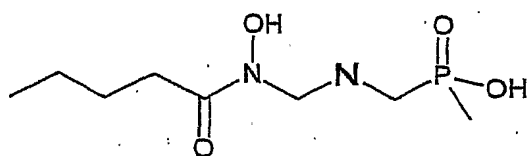
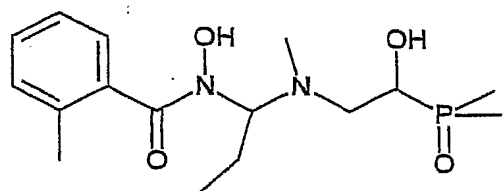
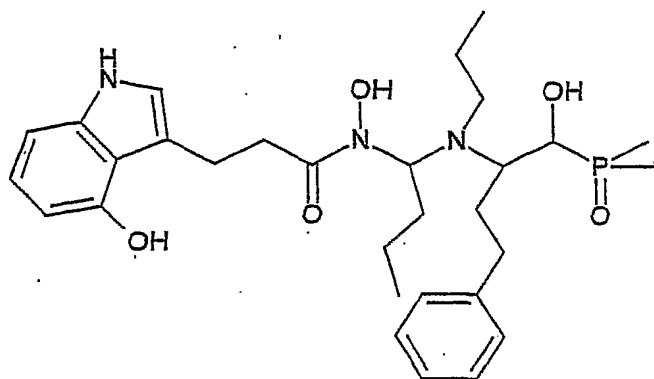


- 19 -

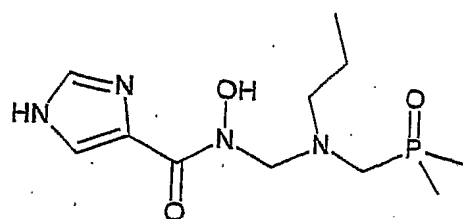
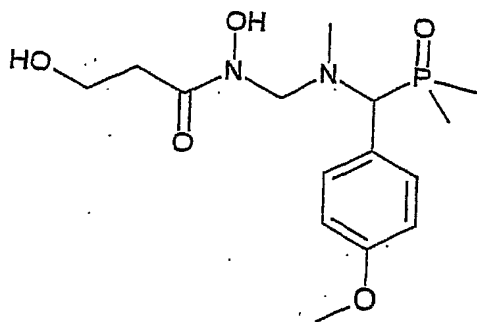
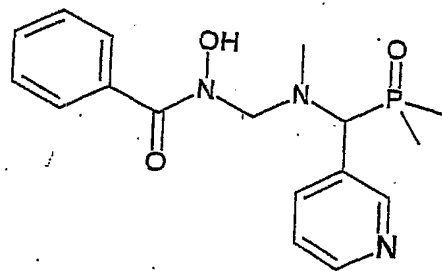
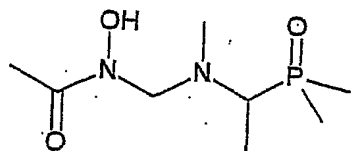
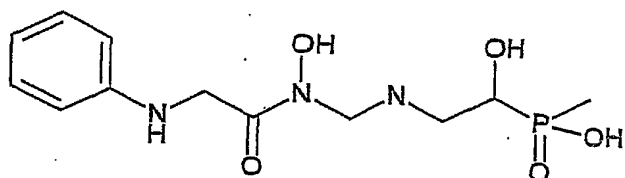
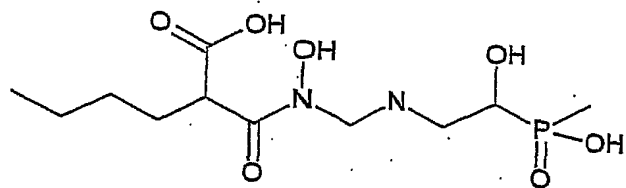
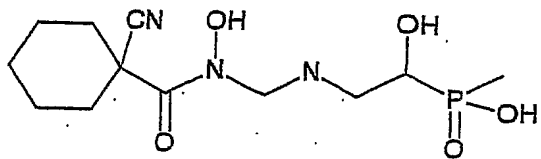
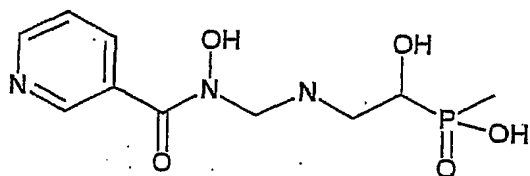
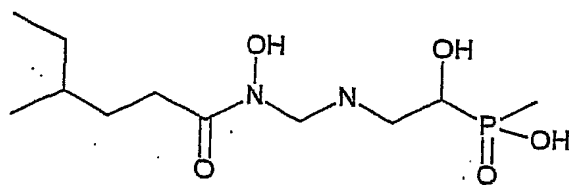




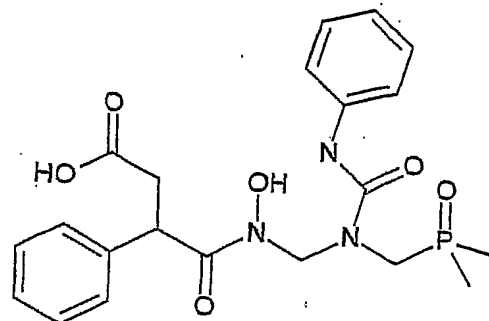
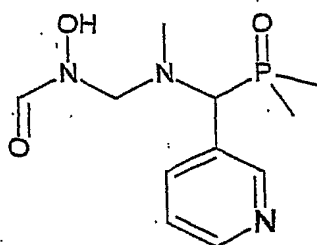
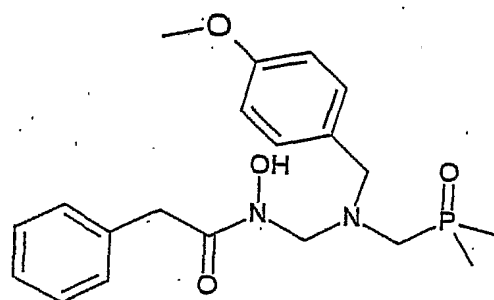
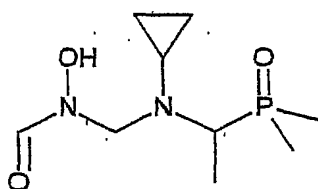
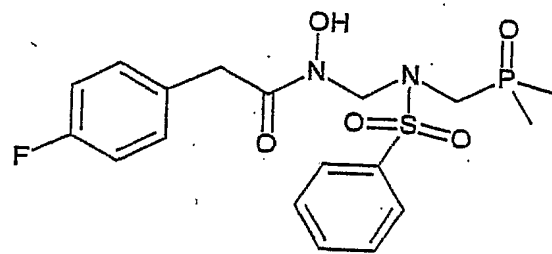
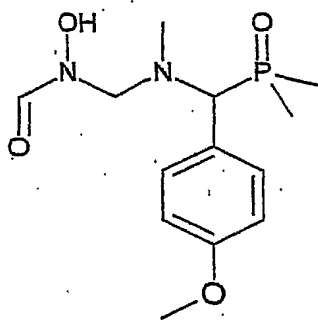
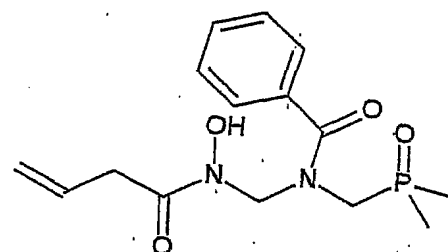
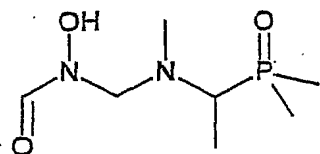
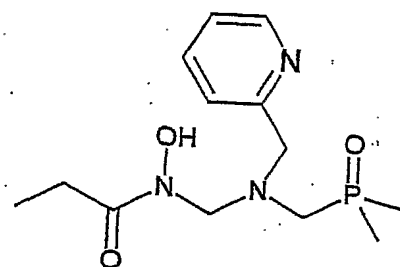
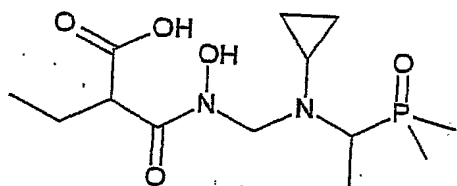
- 21 -



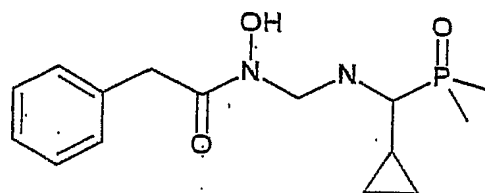
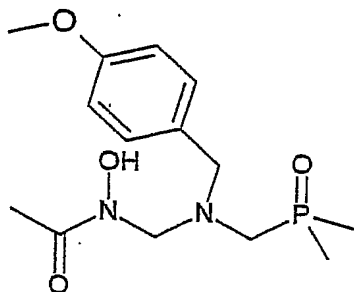
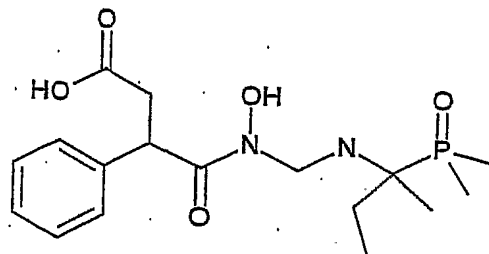
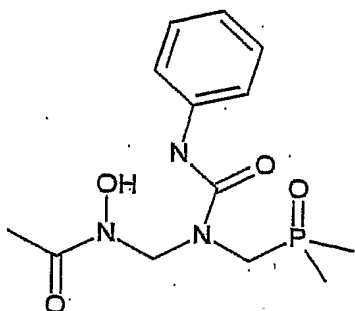
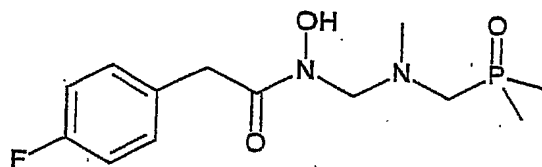
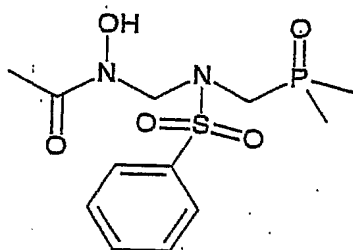
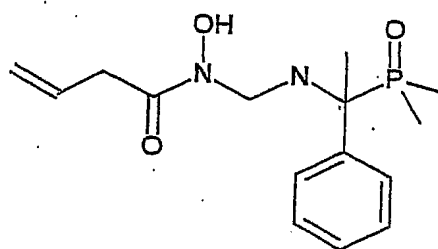
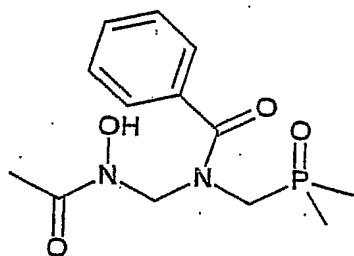
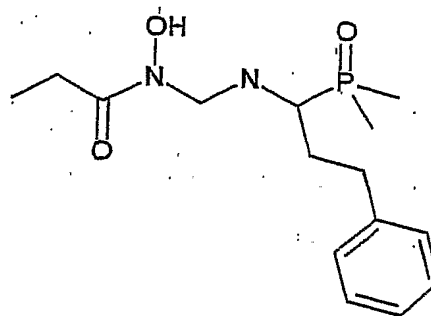
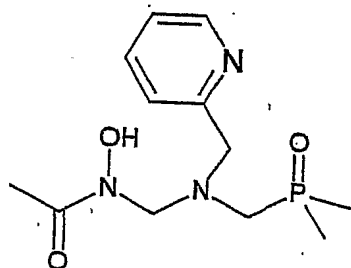
- 22 -



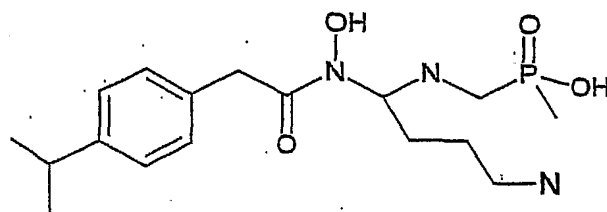
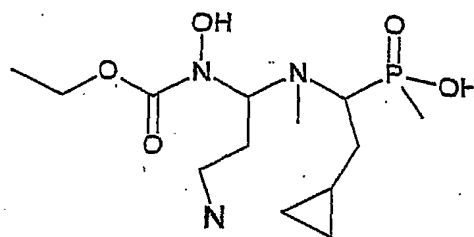
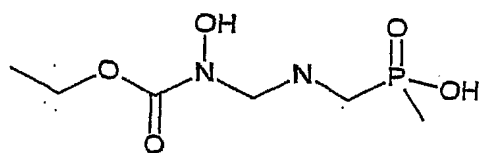
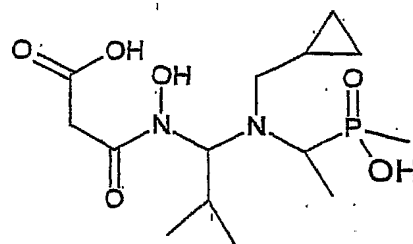
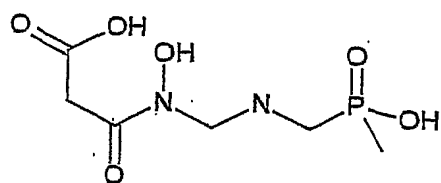
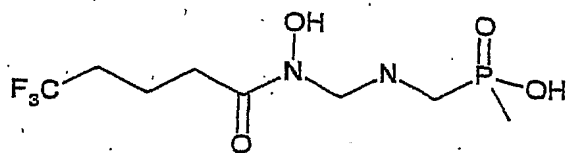
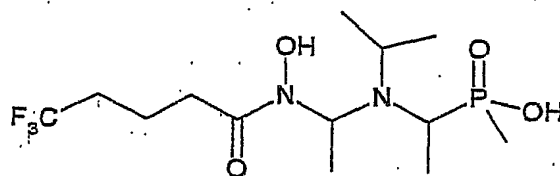
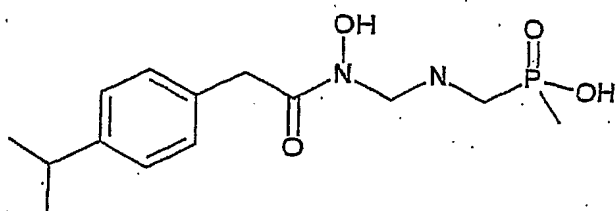
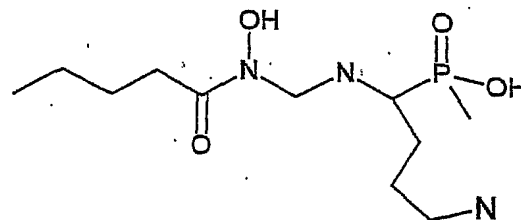
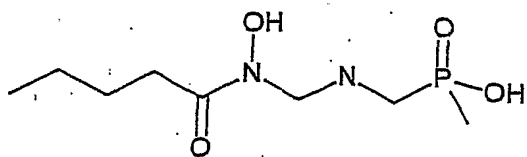
- 23 -

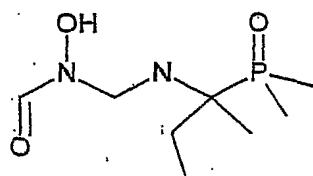
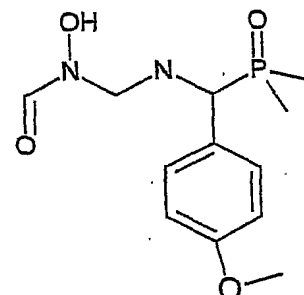
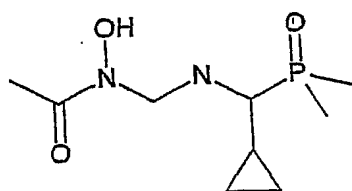
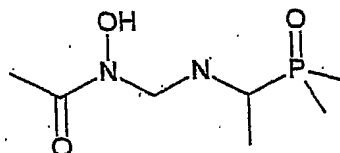
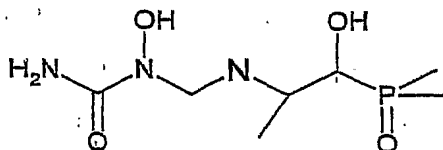
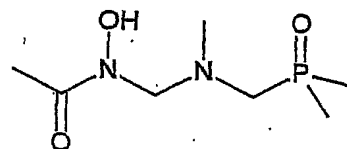
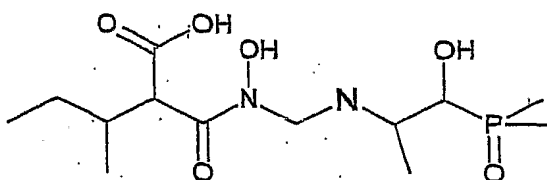
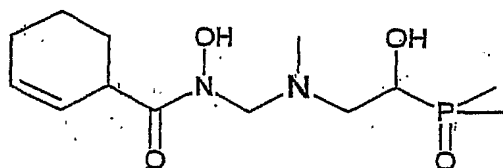
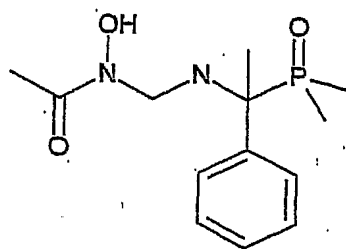
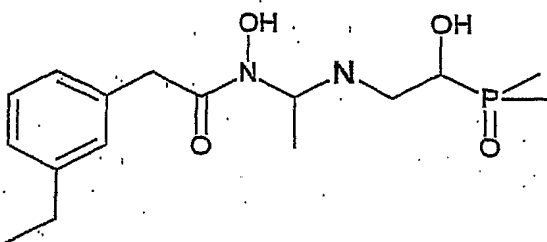
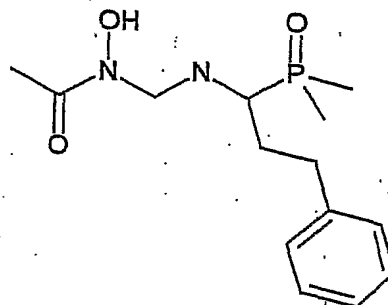
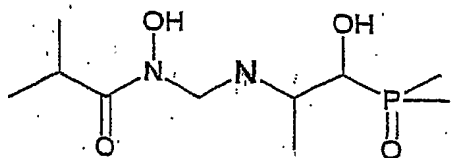


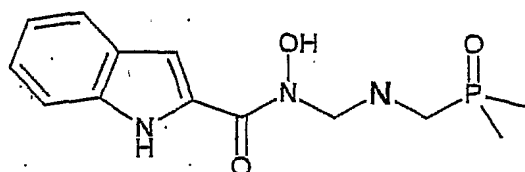
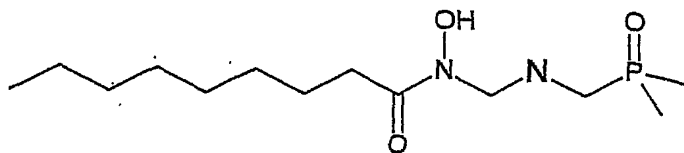
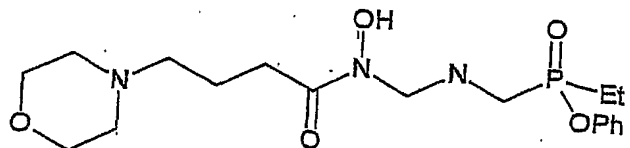
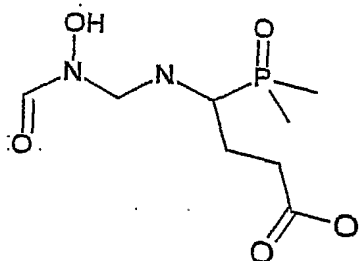
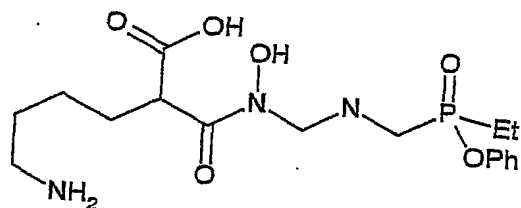
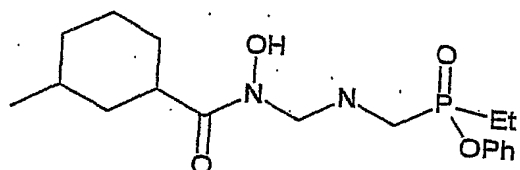
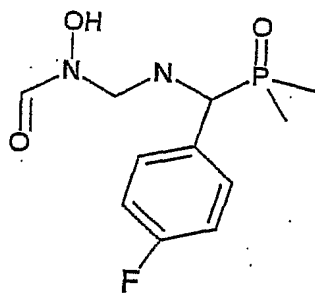
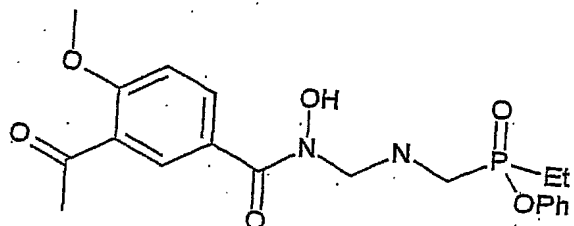
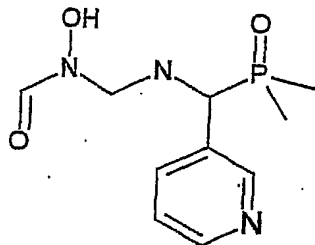
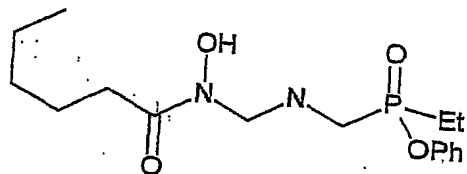
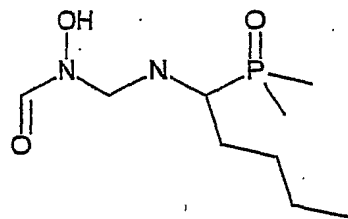
- 24 -



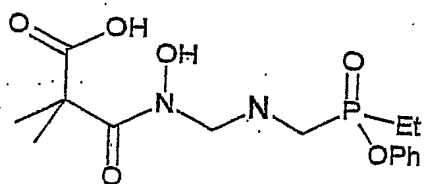
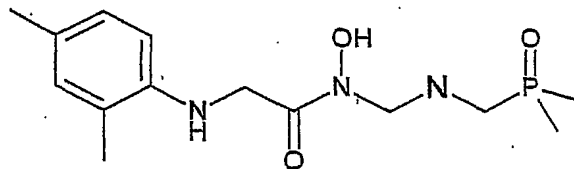
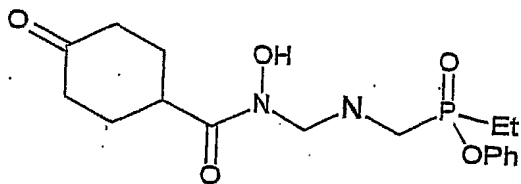
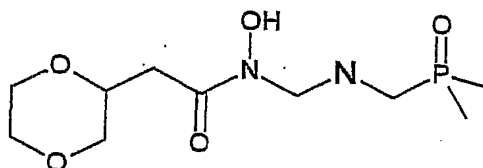
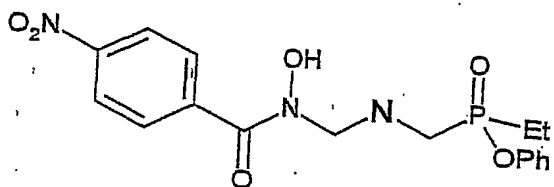
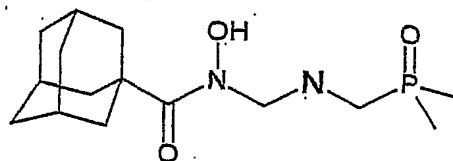
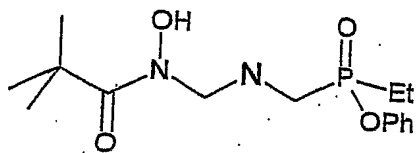
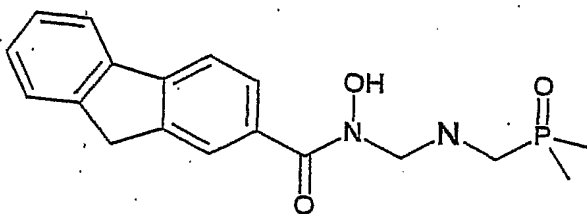
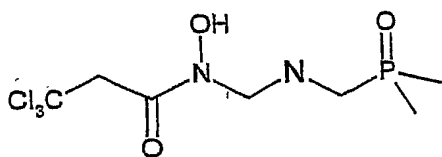
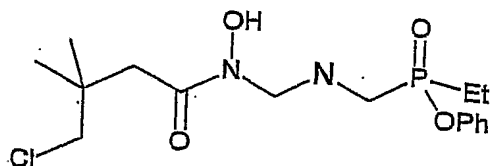
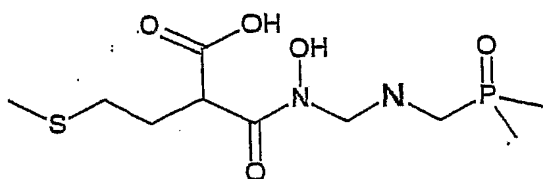
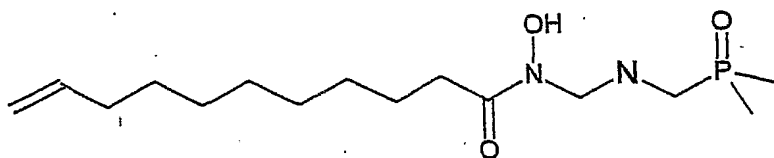
- 25 -

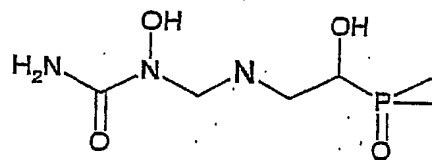
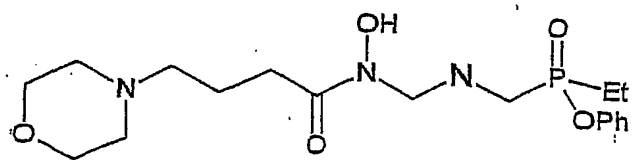
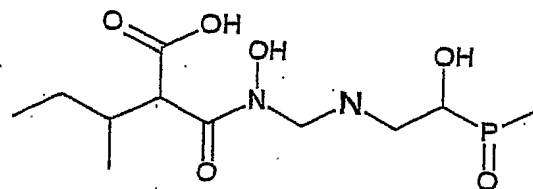
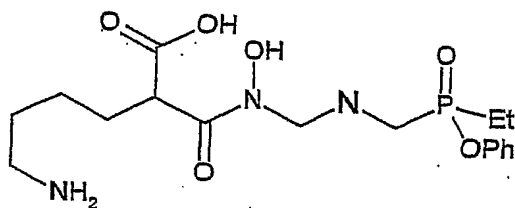
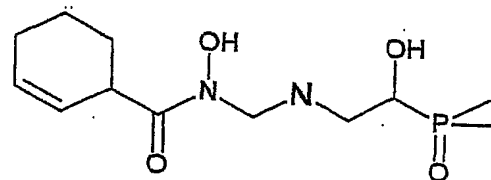
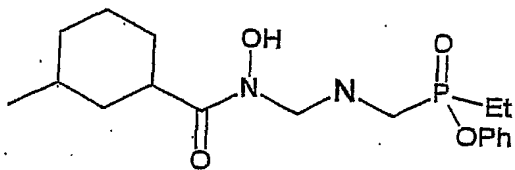
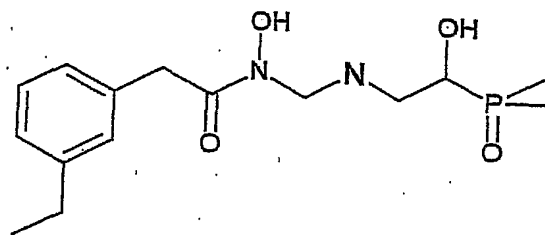
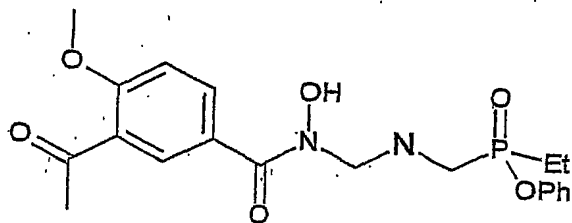
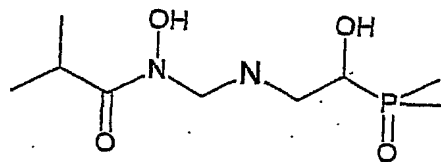
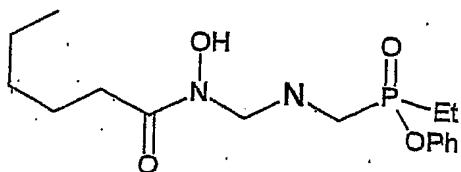
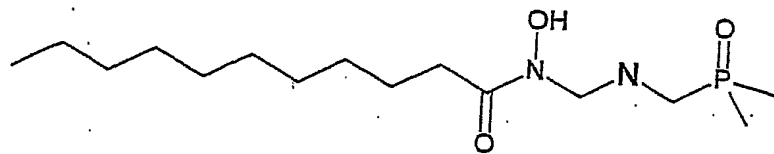


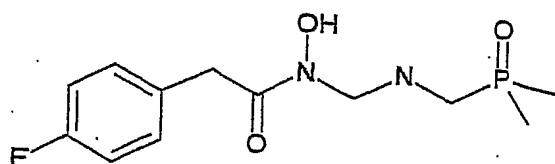
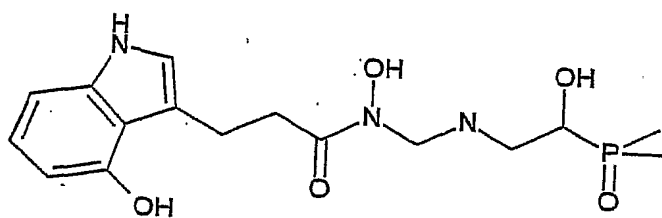
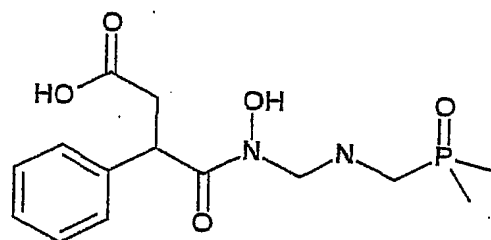
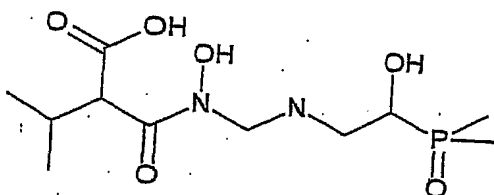
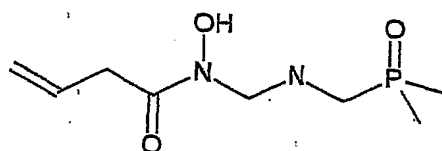
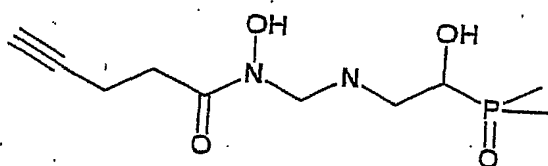
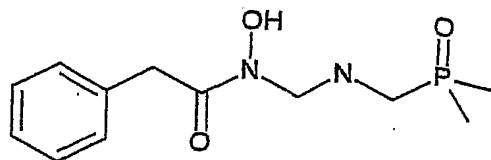
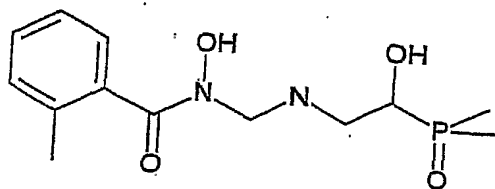
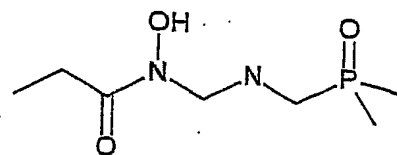
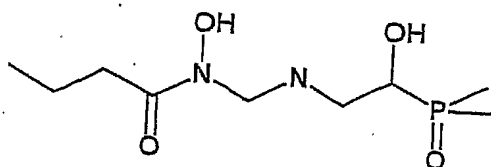


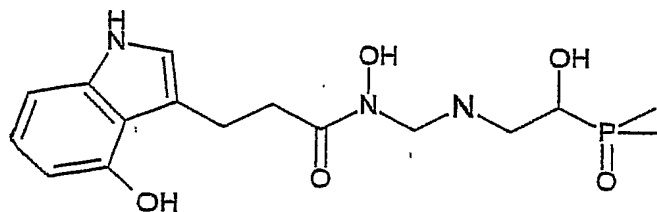
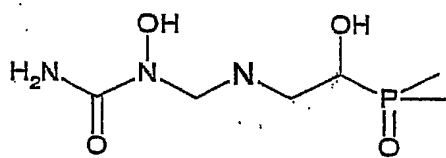
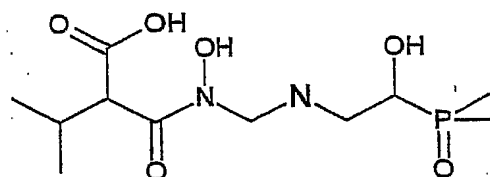
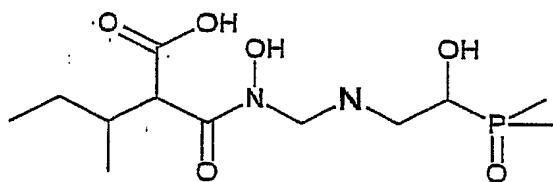
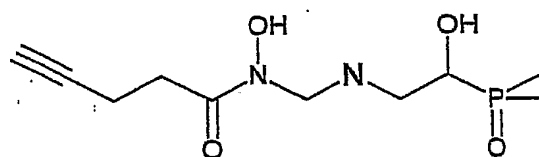
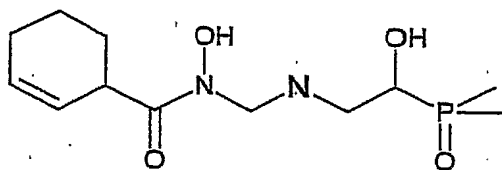
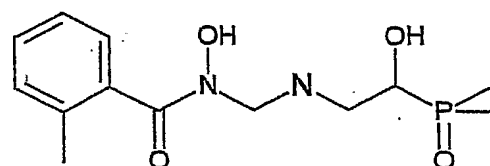
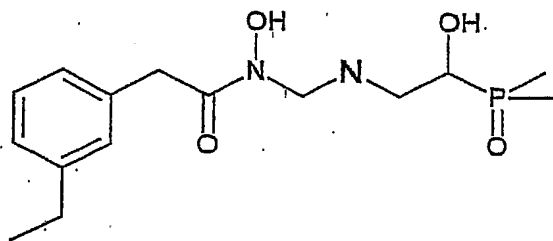
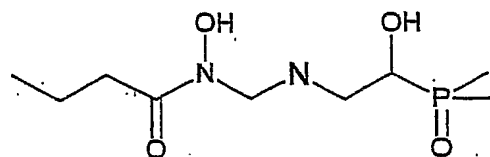
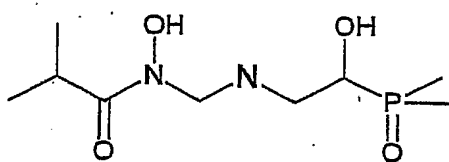


- 28 -









Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxy-carbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxy-carbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyl zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluyl, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfol-

gend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolylpropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufwei-

sen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit bis zu 9 Kohlenstoffen, soweit nicht anders definiert, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

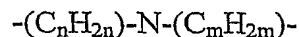
Zu „Alkynyl“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, soweit nicht anders definiert.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C3-C7-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

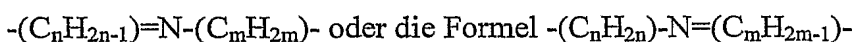
Zu „Alkylenamin“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenamingruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n und m gleich und verschieden sein können und eine ganze Zahl von 0 bis 9 sind, für die $1 \leq n + m \leq 9$ gilt, wie Methylenamin, Ethylenamin, Di-

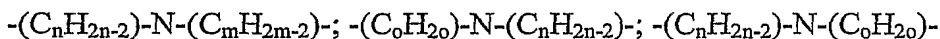
methylenamin, Trimethylenamin, Methylenethylenamin, Tetramethylenamin, 1-Methyltrimethylenamin, 2-Ethylethylenamin, Ethylenmethylenamin, Pentamethylenamin, 2-Methyltetramethylenamin, Isopropylethylenamin, Hexamethylenamin, und dergleichen; bevorzugte Alkylenaminreste haben 2 Kohlenstoffatome, die endständig vorliegen. Besonders bevorzugt ist Dimethylenamin. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Alkylenimin“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkyleniminingruppen, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



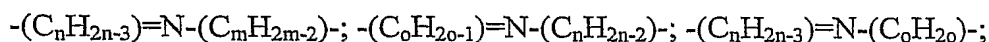
wiedergegeben werden können, in der n und m gleich und verschieden sein können und eine ganze Zahl von 0 bis 9 sind, für die $1 \leq n + m \leq 9$ gilt, wie Methylenimin, Ethylenimin, Dimethylenimin, Trimethylenimin, Methylenethylenimin, Tetramethylenimin, 1-Methyltrimethylenimin, 2-Ethylethylenimin, Ethylenmethylenimin, Pentamethylenimin, 2-Methyltetramethylenimin, Isopropylethylenimin, Hexamethylenimin, und dergleichen; bevorzugte Alkyleniminreste haben 2 Kohlenstoffatome, die endständig vorliegen. Besonders bevorzugt ist Dimethylenimin. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

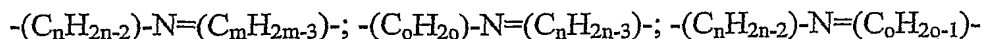
Zu „Alkenylenamin“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylenamingruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formeln



wiedergegeben werden können, in der n und m gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl von 2 bis 9 sind, für die $m + n \leq 9$ gilt, und o eine Zahl zwischen 0 und 7 ist und $o + n \leq 9$ gilt, wie z.B. Vinylenamin, Methylenvinylenamin, Divinylenamin, Propenylenamin (z.B. 1-Propenylenamin, 2-Propenylenamin), Methylenpropenylenamin, 1-Methylpropenylenamin, 2-Methylpropenylenamin, Butenylenamin, 2-Ethylenpropenylenamin, Pentenylenamin, Hexenylenamin, Vinylenmethylenamin und dergleichen. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Alkenylenimin“ gehören gerad- oder verzweigt-kettige Alkenyleniminingruppen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen, die durch die Formeln





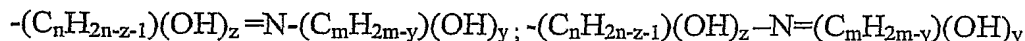
wiedergegeben werden können, in der n und m gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl von 2 bis 9 sind, für die $m + n \leq 9$ gilt, und o eine Zahl zwischen 0 und 7 ist und $o + n \leq 9$ gilt, wie z.B. Vinylenimin, Methylenvinylenimin, Ethylenvinylenimin, Propenylenimin (z.B. 1-Propenylenimin, 2-Propenylenimin), Methylenpropenylenimin, 1-Methylpropenylenimin, 2-Methylpropenylenimin, Butenylenimin, 2-Ethylenpropenylenimin, Pentenylenimin, Hexenylenimin, Vinylmethylenimin und dergleichen. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Hydroxyalkylenamin“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n und m gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl von 0 bis 9 sind, für die $1 \leq n + m \leq 9$ gilt, und z und y gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl sind, für die $0 \leq z \leq n$ und $0 \leq y \leq m$ und $y + z \geq 1$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylenamingruppen gehören Hydroxymethylenamin, Hydroxyethylenamin (z.B. 1-Hydroxyethylenamin und 2-Hydroxyethylenamin), Hydroxytrimethylenamin (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylenamin und 3-Hydroxytrimethylenamin), Hydroxytetramethylenamin (z.B. 2-Hydroxy-tetramethylenamin), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylenamin, Hydroxypentamethylenamin (z.B. 2-Hydroxypenta-methylenamin), Hydroxyhexamethylenamin (z.B. 2-Hydroxyhexa-methylenamin), Methylenhydroxymethylenamin, Methylenhydroxy-ethylenamin und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylenamin mit 2 Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom, wobei die beiden Kohlenstoffatome endständig sind. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Zu „Hydroxyalkylenimin“ können gerad- oder verzweigt-kettige Alkylenreste gehören, die bis zu 9 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei mindestens ein ausgewähltes Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n und m gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl von 0 bis 9 sind, für die $1 \leq n + m \leq 9$ gilt, und z und y gleich oder verschieden sind und eine ganze Zahl sind, für die $0 \leq z \leq n$ und $0 \leq y \leq m$ und $y + z \geq 1$ gilt.

ze Zahl sind, für die $0 \leq z \leq n-1$ und $0 \leq y \leq m-1$ und $y + z \geq 1$ gilt. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkyleniminingruppen gehören Hydroxymethylenimin, Hydroxyethylenimin (z.B. 1-Hydroxyethylenimin und 2-Hydroxyethylenimin), Hydroxytrimethylenimin (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxy-trimethylenimin und 3-Hydroxy-trimethylenimin), Hydroxytetramethylenimin (z.B. 2-Hydroxy-tetramethylenimin), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylenimin, Hydroxypentamethylenimin (z.B. 2-Hydroxypentamethylenimin), Hydroxyhexamethylenimin (z.B. 2-Hydroxyhexamethylenimin), Methylenhydroxymethylenimin, Methylenhydroxyethylenimin und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylenimin mit 2 Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom, wobei die beiden Kohlenstoffatome endständig sind. Die Wasserstoffatome können auch durch Substituenten, wie zum Beispiel Halogenreste, ersetzt sein.

Vorzugsweise können die Reste X_3 und X_4 so gewählt werden, daß Ester an der Phosphonogruppe bzw. Phosphinogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I), (IV) und (V) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen, wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Bevorzugt sind X_3 und X_4 ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formeln (I), (IV) oder (V) können in ihrer

protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (IV) oder (V) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaprophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pe-

stis, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicidas*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus*, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*, Bakterien der Familie Enterobacteriaceae, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie Pasteurellaceae, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie Micrococcaceae, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie Streptococcaceae, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie Bacillaceae, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium*.

Damit eignen sich phosphororganischen Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, des Gasbrands beim Mensch und beim Tier, des Pararanschbrands bei Mensch und Tier, der Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weiterer Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, *Campylobacter*-Enteritiden bei Mensch und Tier, *Moraxella*-Keratokonjunktivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der oben-

genannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Calciviridae: Hepatitis-E-Viren, Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren, Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Coronaviridae: Coronaviren, Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus, Slow-virus-Infektionen, Prionen, Onkoviren, Leukämieviren.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Era-

dikation von Coxsackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Coxsackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagischen Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganische Verbindungen nach Formel (I), (IV) und (V) und Ester und Amide derselben an der Phosphono- oder Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malariaphylaxe und als Schlafkrankheitsphylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektios wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I), (IV) und (V) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von X_3 und X_4 gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria-Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria-Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterien Wachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden wir dann die entsprechenden Modelle anwenden.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den In-vitro-Meßsystemen zeigen, weiter in In-vivo-Modellen weiter untersucht. Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen

in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B. C14-Alkohol mit C16-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbesserte Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I), (IV) und (V) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I), (IV) und (V) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimykotischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 9.Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter <http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrm129.html> im Internet mitaufgeführt. Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolympenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acylaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Gruppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Cefibuten, andere β -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam, β -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyl, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfing, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sul-

falene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantel, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophthalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I), (IV) und (V) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa

1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

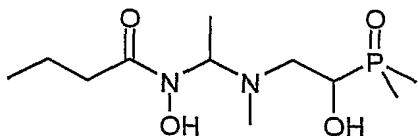
Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

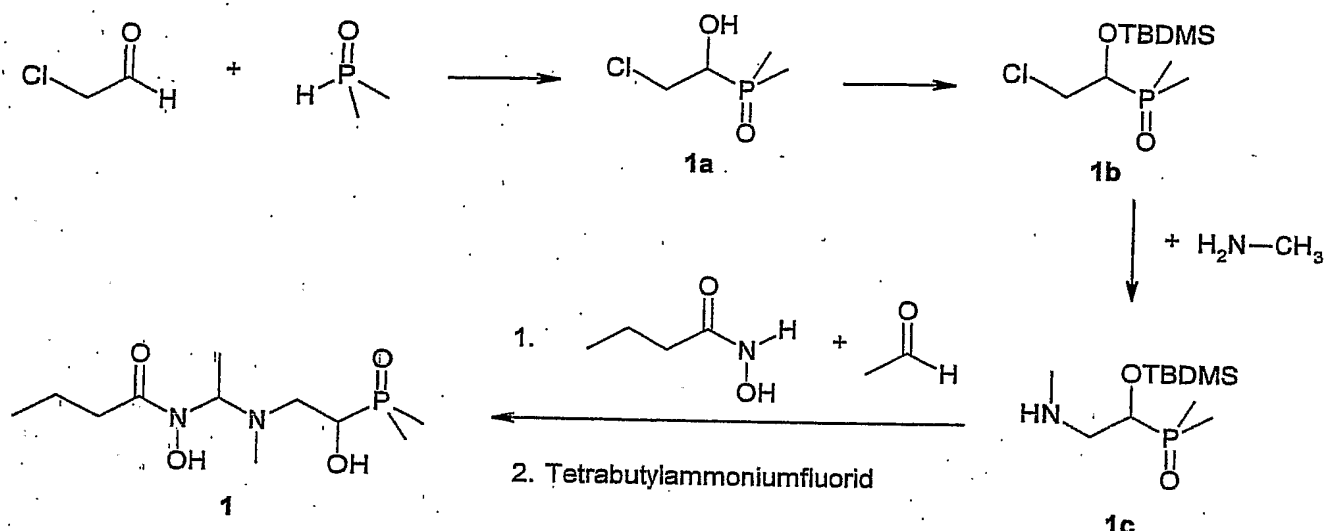
Grundsätzlich ist dem Fachmann bekannt, welchen Syntheseweg er zur Herstellung der erfindungsgemäßen Substanzen zu wählen hat.

Die im folgenden verwendeten Hydroxamsäuren sind entweder kommerziell erhältlich oder wurden nach allgemein bekannten Methoden (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Band 8, S. 686ff und Band E5, S. 1144ff) aus den entsprechenden Methylestern hergestellt.

Beispiel 1

2-(N-(N-Butanoyl-N-hydroxy-aminoethyl)-N-methyl)-amino-1-hydroxyethyl-dimethyl-phosphinoxid (1)



Schema:2-Chlor-1-hydroxyethyl-dimethyl-phosphinoxid **1a**

Zu ca. 0,2 mol einer mindestens 45 prozentigen wäßrigen Chlorethanallösung wird binnen 30 min unter Rühren und Kühlen 7,81 g (0,1 mol) Dimethylphosphinoxid gegeben. Nach weiteren 30 min Rühren bei RT wird im Vakuum Wasser und unumgesetztes Chlorethanal bei maximal 50°C Innentemperatur abdestilliert. Der halb feste Rückstand wird aus Aceton kristallisiert. Man erhält 2-Chlor-1-hydroxyethyl-dimethyl-phosphinoxid (**1a**) als farblosen, wachsartigen Feststoff in guter Ausbeute.

2-Chlor-1-(tert.-butyl-dimethylsiloxy)-ethyl-dimethyl-phosphinoxid **1b**

Umsetzung einer Lösung von 13,00 g (83 mmol) **1a** in 100 ml trockenem Dichlormethan mit 12,51 g (83 mmol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMSCl) in Gegenwart von 6,56 g (83 mmol) trockenem Pyridin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin bei Raumtemperatur über Nacht führt nach Filtrieren und chromatographischer Aufarbeitung in guter Ausbeute zu 2-Chlor-1-(tert.-butyl-dimethylsiloxy)-ethyl-dimethyl-phosphinoxid (**1b**) als farbloses, zähes Öl in guter Ausbeute.

2-Methylamino-1-(tert.-butyl-dimethylsiloxy)-ethyl-dimethyl-phosphinoxid **1c**

Zu einer Lösung von 14,59 g (55 mmol) **1b** in 60 ml trockenem Methanol werden in einem 250-ml-Glasautoklaven 15,5 g (0,5 mol) gasförmiges Methylamin kondensiert. Anschließend wird der verschlossene Autoklav über Nacht auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mehrfach mit Ether digeriert. Einengen der vereinigten Etherphasen führt in mittlerer Ausbeute zu 2-Methylamino-1-(tert.-butyl-dimethylsiloxy)-ethyl-dimethyl-phosphinoxid (**1c**) als gelbes Öl, welches ohne weitere Reinigung weiter um-

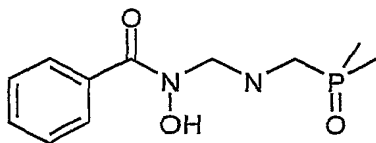
gesetzt wird.

2-(N-(N-Butanoyl-N-hydroxy-aminoethyl)-N-methyl)-amino-1-hydroxyethyl-dimethyl-phosphinoxid (1)

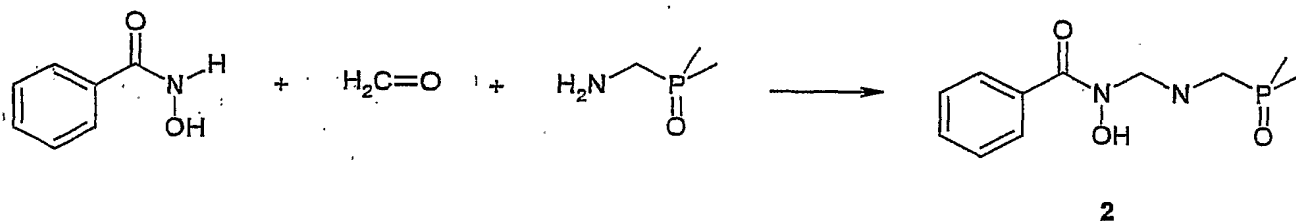
Ein Gemisch aus 1,55 g (15 mmol) Butanoylhydroxamsäure und 0,66 g (15 mmol) frisch destilliertem Acetaldehyd wird bei RT mit 3,98 g (15 mmol) **1c** versetzt und kräftig geschüttelt. Nach dem Abklingen der Reaktion wird noch 30 min geschüttelt. Das resultierende Gemisch wird mit einer Lösung von 3,92 g (15 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid in 15 ml Dichlormethan versetzt und erneut kräftig geschüttelt. Nach 10 min filtriert man, engt im Vakuum ein und befreit den Rückstand bei RT/0,1 Torr von allen flüchtigen Bestandteilen. Kristallisation aus Dichlormethan/Pentan führt in schlechter Ausbeute zu 2-(N-(N-Butanoyl-N-hydroxy-aminoethyl)-N-methyl)-amino-1-hydroxyethyl-dimethyl-phosphinoxid (**1**) als gelblichem, wachsartigen Feststoff.

Beispiel 2

N-(N-Benzoyl-N-hydroxy-aminomethyl)-aminomethyl-dimethyl-phosphinoxid (2)



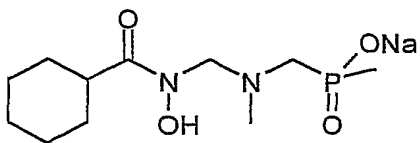
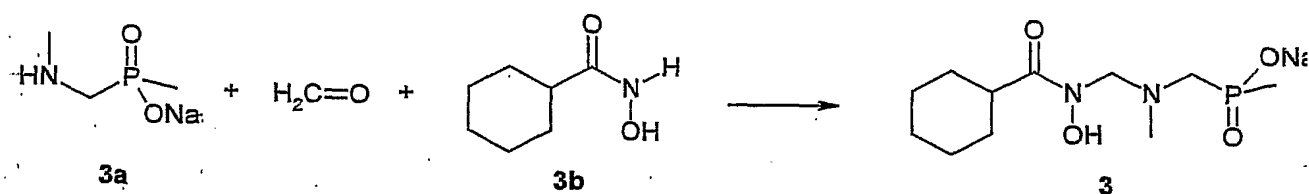
Schema:



1,07 g (10 mmol) Aminomethyl-dimethyl-phosphinoxid (nach: L.Maier, Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 53, 43-67 (1990)) werden mit 1,37 g (10 mmol) Benzohydroxamsäure und 0,81 g (10 mmol) 37 %igem wäßrigen Formaldehyd verrieben. Das entstehende ölige Gemisch wird im Exsikkator über Blaugel getrocknet. Verreiben des Rückstands mit wenig trockenem Methanol führt in bescheidener Ausbeute zu fast farblosen Kristallen von N-(N-Benzoyl-N-hydroxy-aminomethyl)-aminomethyl-dimethyl-phosphinoxid (**2**).

Beispiel 3

N-((N-Cyclohexanoyl-N-hydroxy)aminomethyl)-N-methyl(aminomethyl)methylphosphinsäure, Natriumsalz (3)

**Schema:**

(N-Methylamino)methyl(methyl)phosphinsäure Natriumsalz 3a:

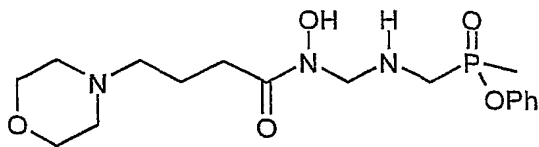
Verbindung **3a** wird gemäß einer Literaturvorschrift (R. Tyka, G. Haegeler, J. Peters, Phosphorous Sulfur **1987**, 34, 31-38) erhalten.

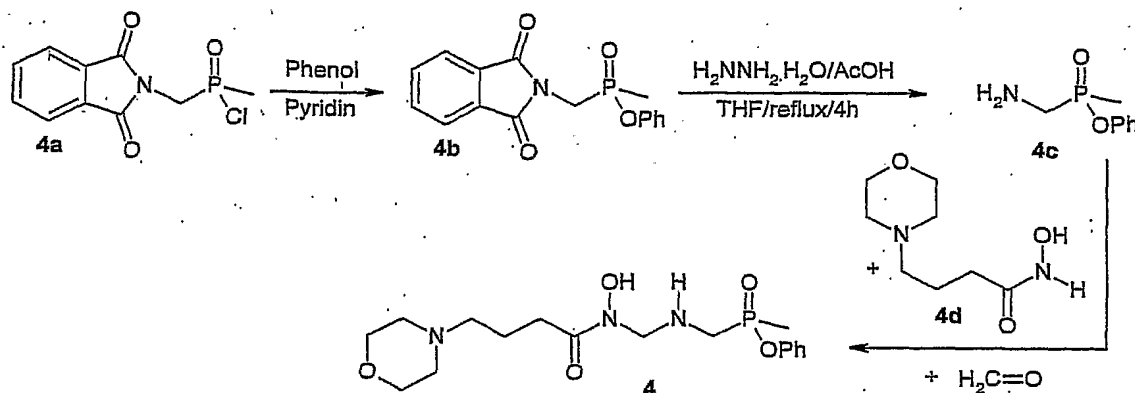
N-((N-Cyclohexanoyl-N-hydroxy)aminomethyl)-N-methyl(aminomethyl)methylphosphinsäure, Natriumsalz (3)

Die Verbindung **3** wird nach der oben genannten allgemeinen Arbeitsvorschrift für Verbindung **2** aus 1.74 g (12 mmol) der Verbindung **3a**, 1.72 g (12 mmol) Cyclohexancarbonsäurehydroxamt **3b** und Formalin hergestellt. Das Produkt wird in einer geringen Ausbeute erhalten.

Beispiel 4

N-[(4-N-Morpholinobutanoyl-N-hydroxy)aminomethyl]-aminomethyl(methyl)phosphinsäurephenylester 4:



Schema:(N-Phthalimidoylmethyl)methylphosphinsäurechlorid 4a:

Die Verbindung 4a wurde nach einer Literaturvorschrift (W. J. Moree, G. a. van der Marel, J. H. van Boom, R. H. J. Liskamp, Tetrahedron 49, 1993, 11055-11064 und hier zitierter Literatur) über eine dreistufige Synthese dargestellt: 1. Arbusov-Reaktion von N-Brommethylphthalimid mit Diethylmethylphosphonit; 2. Umesterung des entstandenen geschützten (Aminomethyl)methylphosphinsäureethylesters mit Trimethylbromsilan; 3. Umsetzung des Silylesters mit Oxalylchlorid zum gewünschten (N-Phthalimidoylmethyl)-methylphosphinsäurechlorid.

(N-Phthalimidoylmethyl)methylphosphinsäurephenylester 4b:

1.24 g (4.8 mmol) 4a werden unter Argon in rigoros getrocknetem Ether gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu wird eine gemeinsame Lösung von 450 mg (4.8 mmol) Phenol und äquimolarer Menge trockenem Pyridin in trockenem Ether langsam zugetropft. Nach einer Stunde bei 0°C läßt man noch 4 Stunden bei RT. Anschließende wässrige Aufarbeitung (extrahieren mit 1 N HCl, 1 N NaOH, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung) führt in zufriedenstellender Ausbeute zum gewünschten Produkt 4b in Form eines gelben Öls, das ohne Reinigung weiter verwendet wird.

(Aminomethyl)methylphosphinsäurephenylester 4c:

Die Synthese geschieht in analoger Weise wie in der Literatur beschrieben (R. Hamilton, B. Walker, B. J. Walker, Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1655-1660).

Dazu wird das in der vorhergehenden Vorschrift erhalten Rohprodukt 4b in THF gelöst, mit einem kräftigen Überschuß Hydrazinhydrat versetzt und sodann 4 h refluxiert. Die Reakti-

onsmischung wird dann stark eingengt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Nach behandeln mit wässriger Soda-Lösung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Man erhält das Produkt **4c** in mittlerer Ausbeute, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

3-(N-Morpholinyl)buttersäurehydroxamat **4d**:

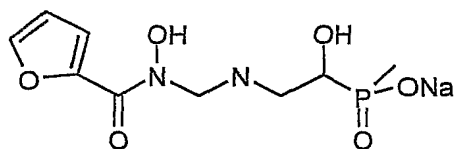
Die Verbindung **4d** wird nach Houben-Weyl, 4. Auflage, Bd. E5, S.1144ff aus 3-(N-Morpholino)-buttersäuremethylester (Darstellung nach V. K. Tammara, M.M. Milind, A. M. Crider, A. Mansoor, J. Pharm. Sci **83**, 644-648 (1994)) und Hydroxylamin gewonnen.

[(4-N-Morpholinobutanoyl)-N-hydroxy]aminomethyl]-aminomethyl(methyl)phosphinsäurephenylester **4**:

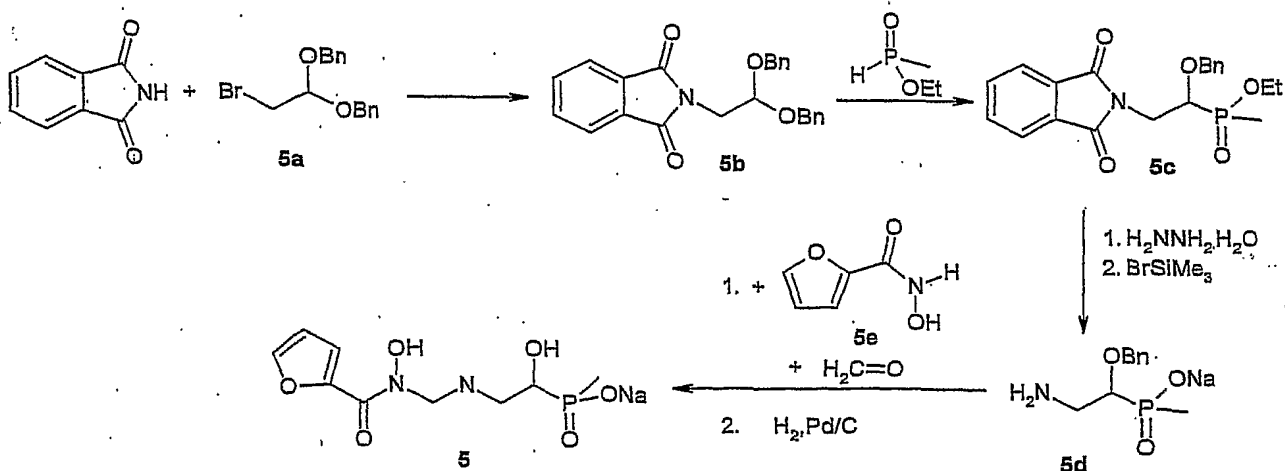
Phosphinsäure **4** wird nach der oben genannten allgemeinen Arbeitsvorschrift für Verbindung **2** aus 1.55 g (8.4 mmol) der Verbindung **4c**, 1.58 g (8.4 mmol) der Hydroxamsäure **4d** und Formalin hergestellt. Das Produkt wird in einer mäßigen Ausbeute erhalten.

Beispiel 5

2-(N-2-Furanoyl-N-hydroxy-aminomethyl)-amino-1-hydroxyethyl-methylphosphinsäure-Natriumsalz **5**



Schema:



2-Bromethanaldibenzylacetal **5a**:

49.2 g (250 mmol) 2-Bromethanaldimethylacetal werden in 54 g (500 mmol) Benzylalkohol gelöst, 1 Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure zugegeben und auf 90°C erhitzt. Das entstehende Methanol wird abdestilliert. Nach beendeter Reaktion gibt man Ether zu und wäscht mit verd. NaOH. Die organische Phase wird abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man in guter Ausbeute ein Rohprodukt genügender Reinheit zur weiteren Umsetzung.

2-(N-Phthalimidoyl)ethanaldibenzylacetal **5b**:

24.26 g (165 mmol) Phthalimid werden zu einer Lösung von 9.5 g (170 mmol) KOH in 300 ml absolutem Ethanol langsam zugegeben. Man rührt dann 1.5 Stunden und tropft dann 49.32 g (195 mmol) 2-Bromethanaldibenzylacetal **5a** in 50 ml absolutem Ethanol zu. Nun wird 2 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach dem Erkalten wird Wasser und Ether zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Diese wird mit MgSO₄ getrocknet und nach Verdampfen des Lösungsmittels der Rückstand aus Chloroform/Ether umkristallisiert. Man erhält das Produkt **5b** als fast weißen Feststoff.

[2-(N-Phthalimidoyl)-1-benzyloxy]ethan(methyl)phosphinsäureethylester **5c**:

18.66 g (65 mmol) 2-(N-Phthalimidoyl)ethanaldibenzylacetal **5b** und 7.02 g (65 mmol) Methyl-phosphinsäureethylester werden in 150 ml Toluol gelöst und 5 Stunden am Wasserabscheider refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Das Produkt wird dann nochmals aus Chloroform umkristallisiert. Man erhält das Produkt als leicht gelbliche Kristalle.

2-Amino-1-benzyloxyethan(methyl)phosphinsäure Natriumsalz **5d**:

19.06 g (54 mmol) der Verbindung **5c** werden analog der für Verbindung **4c** beschriebenen Arbeitsvorschrift mit einem Überschuß Hydrazinhydrat umgesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt wird unter Argon in trockenem Methylenchlorid gelöst und bei 0°C langsam mit 2.5 Äquivalenten Trimethylbromsilan versetzt. Nach 1 Stunde bei 0°C und über Nacht bei RT wird das Lösungsmittel und überschüssiges Trimethylbromsilan im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, 1 h gerührt, mit einem Äquivalent NaOH versetzt und das Wasser im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird im Exsikkator im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält das gewünschte Produkt **5d** in mäßiger bis guter Ausbeute.

Furan-2-carbonsäurehydroxamat **5e**:

Hydroxamsäure **5e** wird nach Houben-Weyl, 4. Auflage, Bd. E5, S.1144ff aus Furan-2-

carbonsäuremethylester und Hydroxylamin gewonnen.

N-2-Furanoyl-N-hydroxy-aminomethyl)aminoethyl Verb. 5f:

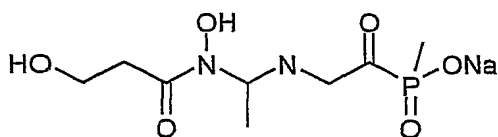
Die Verbindung **5f** wird nach der oben genannten allgemeinen Arbeitsvorschrift für Verbindung **2** aus 3.46 g (18.6 mmol) der Verbindung **5d**, 2.38 g (18.6 mmol) Furan-2-carbonsäurehydroxamat **5e** und Formalin hergestellt. Das Produkt **5f** wird in einer mäßigen Ausbeute erhalten.

2-[(N-2-Furanoyl-N-hydroxy)-aminomethyl]-amino-1-hydroxy-ethyl(methyl)phosphinsäure, Natriumsalz **5**

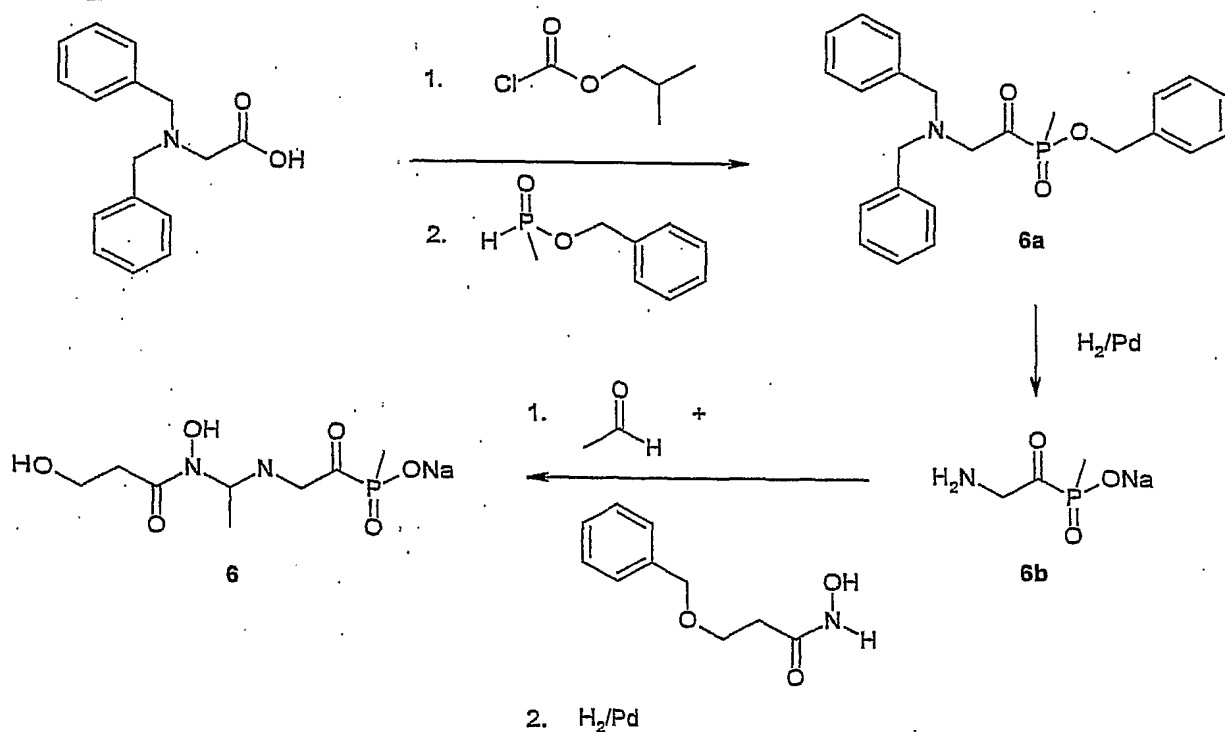
2.98 g (8.4 mmol) des in der vorhergehenden Vorschrift erhaltenen Rohproduktes **5f** werden zur Abspaltung der Benzylgruppe analog der Vorschrift für Phosphinsäure **6b** hydriert und aufgearbeitet.

Beispiel 6

(2-(N-(N-(3-Hydroxypropanoyl)-N-hydroxy-aminoethyl)-N-methyl)-amino-1-oxo)-ethyl-methyl-phosphinsäure, Natriumsalz (**6**)



Schema



(2-N,N-Dibenzylamino-1-oxo)-ethyl-methyl-phosphinsäurebenzylester (6a)

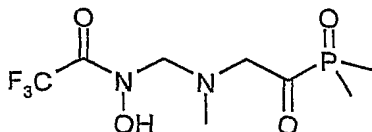
Zu einer Suspension von 25.5 g (0,1 mol) N,N-Dibenzylglycin und 10.1 g (0,1 mol) Triethylamin in 500 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0°C binnen 30 min 13.65 g (0,1 mol) Chlorameisensäureisobutylester gelöst in 100 ml Dichlormethan getropft. Nach 10 min Rühren bei 0°C läßt man auf RT erwärmen und versetzt die Suspension unter gelegentlichem Kühlen nacheinander mit 10.1 g (0,1 mol) Triethylamin und 17.0 g (0,1 mol) Methylphosphinsäurebenzylester. Man läßt über Nacht bei 20°C rühren, versetzt dann mit 500 ml Ether und filtriert anschließend. Das Filtrat wird am Rotavapor eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mehrfach mit wenig kaltem Methanol digeriert, wobei sich die Substanz verfestigt. Nach Absaugen und Trocknen im Exsikkator erhält man (2-N,N-Dibenzylamino-1-oxo)-ethyl-methyl-phosphinsäurebenzylester (6a) als gelblichen Feststoff in mittlerer Ausbeute.

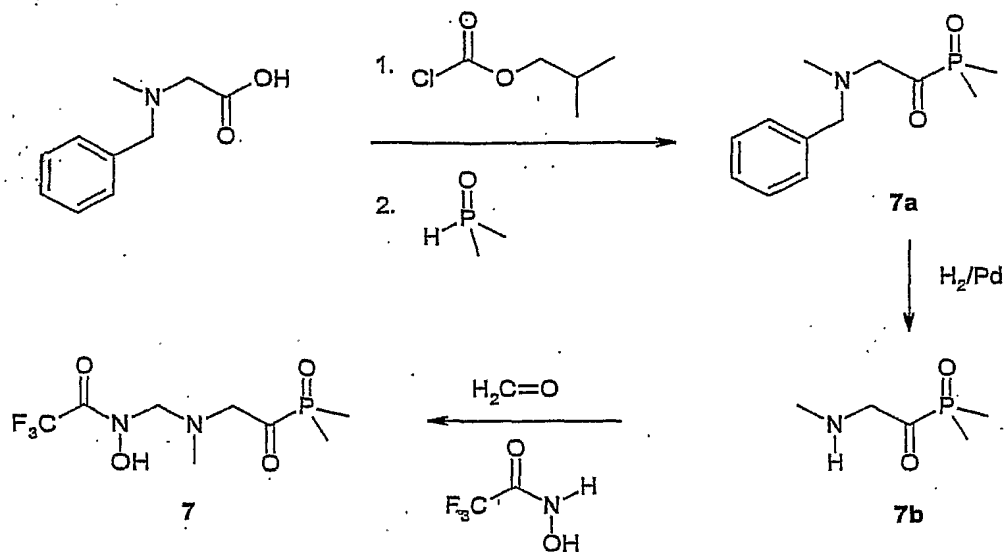
(2-Amino-1-oxo)-ethyl-methyl-phosphinsäure, Natriumsalz (6b)

Eine Lösung von 17.60 g (45 mmol) 6a in 400 ml Ethanol wird bei RT in Gegenwart von 0,5 g 20%igem Palladium auf Aktivkohle einer Normaldruckhydrierung unterworfen. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator filtriert. Das Filtrat wird mit 45 ml 1-N-NaOH versetzt und anschließend am Rotavapor bei 50°C Badtemperatur im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhält quantitativ das Natriumsalz der (2-Amino-1-oxo)-ethyl-methyl-phosphinsäure (6b) als farblosen Feststoff.

(2-(N-(N-(3-Hydroxypropanoyl)-N-hydroxy-aminoethyl)-N-methyl)-amino-1-oxo)-ethyl-methyl-phosphinsäure, Natriumsalz (6)

1.28 g (10 mmol) 6b werden mit 1.95 g (10 mmol) 3-Benzoyloxypropionhydroxamsäure (Methylester: J.J. Bloomfield J. Org. Chem. 27, 2742-2746 (1962)) und 0.44 g (10 mmol) frisch destilliertem Acetaldehyd verrieben und nach schwachem Erwärmen im Exsikkator über Blaugel getrocknet. Nach Versetzen des entstandenen hellgelben Öls mit wenig absolutem Ethanol fallen im Eisfach Kristalle aus, die man mit Ethanol wäscht. Durch Filtrieren fällt 6 in mäßiger Ausbeute als nahezu farbloser Feststoff an.

2-(N-(N-Trifluoracetyl-N-hydroxy-aminomethyl)-N-methyl)-amino-1-oxoethyl-dimethyl-phosphinoxid (7)

Schema:2-(N-Benzyl-N-methyl)-amino-1-oxoethyl-dimethyl-phosphinoxid (7a)

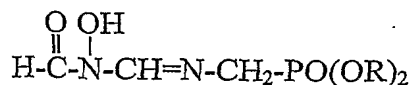
Analog zu Verbindung 6a erhält man 7a in mittlerer Ausbeute aus 17.9 g (0,1 mol) N-Benzyl-N-methyl-glycin und 7.8 g (0,1 mol) Dimethylphosphinoxid als gelbliches Wachs.

2-Methylamino-1-oxoethyl-dimethyl-phosphinoxid (7b)

Normaldruckhydrierung von 11.47 g (48 mmol) 7a an 0,5 g Pd/C (20%ig) in Ethanol führt nach Filtrieren und Entfernen des Lösungsmittels quantitativ zu 7b als gelbem Öl.

2-(N-(N-Trifluoracetyl-N-hydroxy-aminomethyl)-N-methyl)-amino-1-oxoethyl-dimethyl-phosphinoxid (7)

1.79 g (12 mmol) (7b) werden mit 1.36 g (12 mmol) Trifluoracetohydroxamsäure (nach: J.J. Bloomfield J. Org. Chem. 27, 2742-2746 (1962)) und 12 mmol 37%igem wäßrigen Formaldehyd verrieben und nach schwachem Erwärmen im Exsikkator über Blaugel getrocknet. Nach Versetzen des entstandenen hellgelben Öls mit Ethylacetat bilden sich im Eisfach im Verlauf von drei Wochen Kristalle aus, die man mit wenig Ethylacetat wäscht. Durch Filtrieren fällt 7 in mäßiger Ausbeute als farbloser Feststoff an.

Beispiel 8N-Methylphosphonsäure-N-formyl-N-hydroxylaminoaldimin (9) oder dessen Natriumsalz

mit R=H oder Na⁺

N-Bromdiformamid (9d)

(9d) ist in der Literatur bekannt und kann durch folgende Synthese dargestellt werden:

N-Dibrommethylformamidiniumbromid (9a)

Nach Lit.: E. Allenstein, A. Schmidt, V.Beyl, Chem. Ber. 1966, 99, 431-44 wird in flüssigen, auf 0°C gekühlten, absoluten Cyanwasserstoff solange unter Rühren Bromwasserstoffgas eingeleitet, bis keine Aufnahme mehr erfolgte (das kristalline Produkt fällt nach und nach aus). Nach 12-stündigem Stehenlassen bei Umgebungstemperatur wird vorsichtig eingeeengt und das Produkt (a) im Ölpumpenvakuum auf Gewichtskonstanz gebracht.

N-Formylformamidiniumbromid (9b)

Wie in obiger Literatur beschrieben, werden zu einer Suspension von 10,0 g (0,033 mol) N-Dibrommethylformamidiniumbromid in 100 ml absolutem Methylenchlorid 3,7 g (0,044 mol) absolutes DMSO in 50 ml Dichlormethan getropft. Nach 15stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde der Niederschlag filtriert, in weiterem Methylenchlorid gerührt, erneut filtriert und mit dem gleichen Lösungsmittel gewaschen. (9b) wird im Ölpumpenvakuum auf Gewichtskonstanz gebracht:

Diformamid (9c)

(vergl. E. Allenstein, V.Beyl, Chem. Ber. 1967, 100, 3551-63)

Zu einer Suspension von 23,7 g (0,155 mol) (9b) in 250 ml absolutem Diethylether wird bei Zimmertemperatur unter Rühren eine Lösung von 2,79 g Wasser in 350 ml Ether getropft und 3 h bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Abtrennen und Waschen des Niederschlags mit Ether werden die vereinigten Filtrate über Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum bei Zimmertemperatur eingeeengt und mit 50 ml absolutem Petrolether versetzt. Das farblose Diformamid (c) wird abfiltriert und mit Petrolether nachgewaschen. (Ausbeute: bis zu 70 %, Smp: 39-40°C).

N-Bromdiformamid (9d)

Eine eisgekühlte Suspension von 9,5 g (0,13 mol) Diformamid (9c) in 100 ml absolutem Methylenchlorid wird mit 26 g (0,163 mol) Brom und 35,2 g (163 mol) Quecksilber-(II)-oxid versetzt und 1 h bei 0°C gerührt. Der vorhandene Niederschlag wird erneut filtriert, mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten Filtrate über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren des Trockenmittels wird im Vakuum bei Zimmertemperatur eingeeengt, auf -78°C abgekühlt, wobei gelb-orangefarbene Kristalle ausfallen, die in der Kälte filtriert werden. N-Bromdiformamid (9d) lässt sich aus Ameisensäureethylester umkristallisieren (Ausbeute ca. 7 %).

N-Benzylidiformamid (9e)

Zu 30 ml Benzylalkohol gibt man unter starkem Rühren 0,018 mol Natrium, rührt, bis das restliche Natrium gelöst ist, und setzt dann vorsichtig 0,015 mol N-Bromdiformamid zu. Nach 2-stündigem Rühren bei Zimmertemperatur engt man die Lösung unter reduziertem Druck ein, nimmt das gelblich-orange Öl mit Toluol auf, wäscht mit Wasser und engt dann erneut ein. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

(Zu den Reaktionsbedingungen vgl.: C. Shin, K. Nanjo, T. Nishino, Y. Sato, J. Yoshimura, Bull.Chem.Soc. Jpn. 1975, 48, 2492-2495).

N-Methylphosphonsäure-N-formyl-N-benzyloxyamino-aldimin (9f)

Aminomethylphosphonsäure, gelöst in absolutem Methanol, tropft man zu einem Äquivalent N-Benzylidiformamid (9e), welches im gleichen Lösungsmittel mit einigen Kristallen p-Toluolsulfonsäure vorgelegt wird. Nach 6-stündigem Rühren auf dem Wasserbad neutralisiert man mit NaHCO_3 und engt im Vakuum ein. Das entstehenden Öl wird zum Isolieren von (9f) an Cellulose chromatographiert. N-Methylphosphonsäure-N-formyl-N-(benzyloxy)-amino-aldimin (9f) entsteht in geringen Ausbeuten.

N-Methylphosphonsäure-N-formyl-N-hydroxylaminoaldimin (9g)

100 mg N-Methylphosphonsäure-N-formyl-N-(benzyloxy)aminoaldimin (9f) gelöst in 30 ml absolutem Ethanol werden mit 100 mg 5-%igem Palladium auf SrSO_4 versetzt und unter Normaldruck hydriert, bis keine Wasserstoffaufnahme mehr beobachtet wird. Nach dem Abfiltrieren der anorganischen Salze engt man im Vakuum ein und erhält ein Öl, das aus absolutem Aceton vorsichtig umkristallisiert werden kann.

(Zu den Reaktionsbedingungen vgl.: D.E. Ames, T.F. Grey, J.Chem.Soc. 1955, 631-636).

Experimente zeigen, daß die Wirkung der Verbindungen auf einer Inhibierung des 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-(DOXP)-Stoffwechselweges beruht, der in Bakterien, Parasiten und Pilzen, nicht jedoch für den Menschen nachgewiesen werden kann. Das folgende Beispiel zeigt demzufolge die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die DOXP-Reductoisomerase.

Beispiel 9

Die DOXP-Reductoisomerase von *Helicobacter pylori* wurde als rekombinantes Protein in *Helicobacter pylori* exprimiert. Die Aktivität der DOXP-Reductoisomerase wurde in einem Ansatz, der 100 mM Tris-HCl (pH = 7,5), 1 mM MnCl_2 , 0,3 mM NADPH und 1 mM DOXP enthielt, bestimmt. Dabei wurde die Oxidation von NADPH in einem Spektrophotometer bei 365 nm gemessen. Zur Durchführung der Inhibitionsstudien wurde die Aktivität der DOXP-Reductoisomerase in Gegenwart der Verbindungen 1 bis 8 (siehe Seite 5) in verschiedenen

Konzentrationen zwischen 0,1 und 100 $\mu\text{mol l}^{-1}$ gemessen. Aus den Meßwerten wurde die Konzentration bestimmt, bei der das Enzym halbmaximal inhibiert wird (IC_{50}). Die Ergebnisse, d.h. die IC_{50} -Werte, sind in der Tabelle I aufgeführt.

Tabelle I

Verbindung Nummer	IC_{50} (nM) der DOXP-Reductoisomerase aus <i>Helicobacter pylori</i>
1	80
2	60
3	170
4	110
5	130
6	180
7	300
8	60

Beispiel 10

Die Antimalaria-Wirksamkeit der Substanzen 1 bis 8 (siehe Seite 5) wurde an in-vitro-Kulturen des Malaria-Erregers *Plasmodium falciparum* bestimmt. Die Vertiefungen einer 96-well-Mikrotiterplatte wurden mit je 200 μl einer asynchronen *Plasmodium falciparum*-Kultur bei 0,4 % Parasitämie und 2 % Hämatokrit beschickt. Dann wurde eine serielle Verdünnungsreihe der Verbindungen in Dreierschritten zwischen Konzentrationen von 100 bis 0,14 $\mu\text{mol l}^{-1}$ hergestellt. Die Platten wurden bei 37°C, 3 % CO_2 und 5 % O_2 über einen Zeitraum von 48 Stunden inkubiert. Dann wurden zu jedem well 30 μl Medium supplementiert mit 27 $\mu\text{Ci ml}^{-1}$ [^3H]-Hypoxanthin zugefügt. Nach 24-stündiger Inkubation wurden die Parasiten durch Filtration auf Glasfaserfilter geerntet und die incorporierte Radioaktivität gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumincorporation gemessen. Die Inhibition des Parasitenwachstums wurde als prozentuale Inhibition der Tritiumincorporation bezogen auf einen Vergleich ohne Substanz ausgedrückt. Durch Extrapolation der Werte wurde die halbmaximale inhibitorische Konzentration (IC_{50}) der Substanz bestimmt. Die Ergebnisse, d.h. die IC_{50} -Werte, sind in der nachfolgenden Tabelle II aufgeführt:

Tabelle II

Verbindung Nummer	IC50 (nM) der Malaria-Kultur (Plasmodium falciparum)
1	580
2	420
3	4500
4	7300
5	6500
6	4400
7	1100
8	460

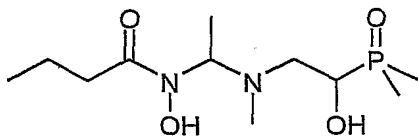
Im folgenden wird ferner die herbizide Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben:

Beispiel 11

Die Bestimmung der herbiziden Wirksamkeit erfolgt nach Standardverfahren.

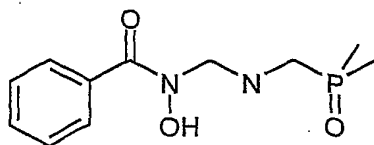
Es werden ebenfalls die auf Seite 5 aufgeführten Substanzen 1 bis 8 untersucht.

Stoff : 1



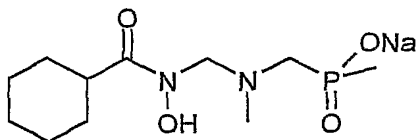
Hydro Vorauflauf						
Gramm/Hektar	Reis	Lepidium	Echinochloa	Solanum		
1000	40 %	50 %	70%	0 %		
Erde Vorauflauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
500	0 %	30 %	40 %	0 %	0 %	0 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
500	0 %	0 %	0 %	40 %	0 %	
Erde Nachauflauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
500	80 %	50 %	60 %	50 %	0 %	95 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
500	40 %	0 %	60 %	95 %	60 %	

Stoff : 2



Hydro Vorauflauf						
Gramm/Hektar	Reis	Lepidium	Echinochloa	Solanum		
1000	30 %	30 %	0%	0 %		
Erde Vorauflauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
500	0 %	50 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
500	0 %	0 %	0 %	60 %	0 %	
Erde Nachauflauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
500	70 %	50 %	60 %	70 %	0 %	90 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
500	50 %	0 %	60 %	80 %	50 %	

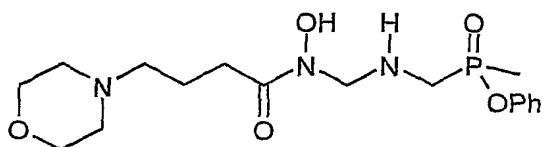
Stoff : 3



Hydro Vorauf						
Gramm/Hektar	Reis	Lepidium	Echinochloa	Solanum		
4000	40 %	50 %	50 %	0 %		
Erde Vorauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
2000	0 %	30 %	30 %	0 %	0 %	0 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
2000	0 %	0 %	0 %	30 %	0 %	
Erde Nachauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
2000	70 %	60 %	60 %	70 %	0 %	70 %

- 62 -

Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium
2000	60 %	60 %	60 %	80 %	60 %

Stoff : 4**Hydro Voraufbau**

Gramm/Hektar	Reis	Lepidium	Echinochloa	Solanum
4000	30 %	40 %	70 %	30 %

Erde Voraufbau

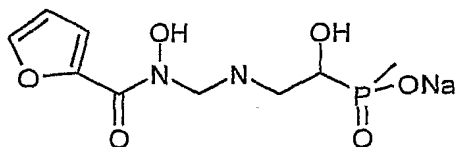
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
2000	30 %	60 %	30 %	60 %	0 %	0 %

Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium
2000	0 %	20 %	0 %	70 %	0 %

Erde Nachaufbau

Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
2000	70 %	50 %	70 %	70 %	0 %	90 %

Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium
2000	50 %	40 %	70 %	80 %	90 %

Stoff : 5**Hydro Voraufbau**

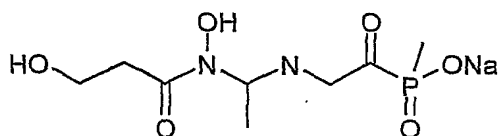
Gramm/Hektar	Reis	Lepidium	Echinochloa	Solanum
4000	40 %	40 %	80 %	0 %

Erde Voraufbau

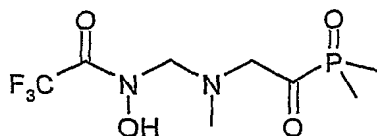
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
2000	0 %	30 %	50 %	0 %	0 %	0 %

- 63 -

Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperi-ne	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
2000	0 %	0 %	0 %	50 %	0 %	
Erde Nachauflauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
2000	80 %	40 %	70 %	80 %	0 %	95 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperi-ne	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
2000	40 %	30 %	80 %	90 %	60 %	

Stoff : 6

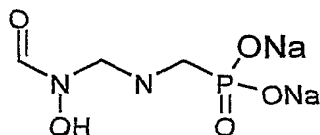
Hydro Vorauflauf						
Gramm/Hektar	Reis	Lepidium	Echinochloa	Solanum		
4000	50 %	50 %	50 %	0 %		
Erde Vorauflauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
2000	0 %	70 %	60 %	0 %	0 %	0 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
2000	0 %	0 %	0 %	30 %	0 %	
Erde Nachauflauf						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
2000	70 %	60 %	60 %	80 %	0 %	70 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aperine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
2000	60 %	70 %	60 %	70 %	60 %	

Stoff : 7

Hydro Voraufbau				
Gramm/Hektar	Reis	Lepidium	Echinochloa	Solanum
4000	30 %	40 %	40 %	30 %

Erde Voraufbau						
Gramm/Hektar	<i>Zea mays</i>	<i>Beta vulgaris</i>	<i>Alopecurus myosuroides</i>	<i>Avena fatua</i>	<i>Cyperus esculentus</i>	<i>Setaria viridis</i>
2000	30 %	70 %	30 %	30 %	0 %	0 %
Gramm/Hektar	<i>Abutilon theophrasti</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Galium aperiens</i>	<i>Sinapis arvensis</i>	<i>Xanthium strumarium</i>	
2000	0 %	20 %	0 %	30 %	0 %	
Erde Nachaufbau						
Gramm/Hektar	<i>Zea mays</i>	<i>Beta vulgaris</i>	<i>Alopecurus myosuroides</i>	<i>Avena fatua</i>	<i>Cyperus esculentus</i>	<i>Setaria viridis</i>
2000	70 %	50 %	80 %	80 %	0 %	90 %
Gramm/Hektar	<i>Abutilon theophrasti</i>	<i>Amaranthus retroflexus</i>	<i>Galium aperiens</i>	<i>Sinapis arvensis</i>	<i>Xanthium strumarium</i>	
2000	50 %	50 %	70 %	70 %	90 %	

Stoff : 8



Hydro Voraufbau						
Gramm/Hektar	Reis	Lepidium	Echinochloa	Solanum		
2000	30 %	30 %	40 %	30 %		
Erde Voraufbau						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
1000	30 %	40 %	30 %	30 %	0 %	0 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aparine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
1000	0 %	20 %	0 %	30 %	0 %	
Erde Nachaufbau						
Gramm/Hektar	Zea mays	Beta vulgaris	Alopecurus myosuroides	Avena fatua	Cyperus esculentus	Setaria viridis
1000	70 %	50 %	80 %	80 %	0 %	90 %
Gramm/Hektar	Abutilon theophrasti	Amaranthus retroflexus	Galium aparine	Sinapis arvensis	Xanthium strumarium	
1000	50 %	50 %	70 %	70 %	90 %	

Patentansprüche

1. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der R_3 und R_4 gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX_3 oder OX_4 besteht,

wobei X_3 oder X_4 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl mit bis zu 26 Kohlenstoffatomen, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und B aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus der Gruppe (II)



und der Gruppe (III)



besteht,

wobei A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem substituierten und unsubstituierten Alkylenaminrest, einem substituierten und unsubstituierten Alkenylenaminrest, einem substituierten und unsubstituierten Alkyleniminrest und einem substituierten und unsubstituierten Alkenyleniminrest besteht, wobei sich das Stickstoffatom in der Kette befindet, die das Phosphoratom mit dem Stickstoffatom der Gruppe



in der R_1 und R_2 in Gruppe (II) gleich oder verschieden sind und R_1 und R_2 für die Gruppe (II) und R_1 für die Gruppe (III) aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX_1 und OX_2 besteht,

wobei X_1 und X_2 gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxyalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester zur Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel (IV)



entsprechen, wobei

R_1 , R_2 , R_3 und X_4 wie für Formel (I) definiert sind, und A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C-N-C, C=N-C, C-N=C besteht, wobei die Kohlenstoffatome mit einer Hydroxy- oder Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 eine Hydroxygruppe ist und R_2 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht,
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel (V)



entsprechen, wobei

R_1 , R_3 und X_4 wie für Formel (I) definiert sind, und A aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus C-N-C, C=N-C, C-N=C besteht, wobei die Kohlenstoffatome mit einer Hydroxy- oder Alkylgruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Acetyl und Formyl besteht.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl, Alkoxyaryl und OX_3 besteht, und X_3 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl und Alkoxyaryl besteht, und, soweit sie beide vorliegen, gleich oder verschieden sein können.
7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß X_4 aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Methyl, Ethyl, Hexadecanyl, Octadecanyl und Alkoxyaryl besteht, und, soweit sie beide vorliegen, gleich oder verschieden sein können.
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 2-(N-(N-Butanoyl-N-hydroxy-aminoethyl)-N-methyl)-amino-1-hydroxyethyl-dimethyl-phosphinoxid, N-(N-Benzoyl-N-hydroxy-amino-methyl)-aminomethyl-dimethyl-phosphinoxid, N-((N-Cyclohexanoyl-N-hydroxy)-aminomethyl)-N-methyl(aminomethyl)methylphosphinsäuremononatriumsalz, N-[(4-N-Morpholinobutanoyl-N-hydroxy)aminomethyl]-aminomethyl(methyl)phosphinsäure-

phenylester, 2-(N-2-Furanoyl-N-hydroxy-aminomethyl)-amino-1-hydroxyethyl-methylphosphinsäuremononatriumsalz, (2-(N-(N-(3-Hydroxypropanoyl)-N-hydroxy-aminoethyl)-N-methyl)-amino-1-oxo)-ethyl-methyl-phosphinsäuremononatriumsalz, 2-(N-(N-Trifluoracetyl-N-hydroxy-aminomethyl)-N-methyl)-amino-1-oxoethyl-dimethylphosphinoxid, N-Methylphosphonsäure-N-formyl-N-hydroxylaminoaldimin und N-Methylphosphonsäure-N-formyl-N-hydroxylaminoaldiminnatriumsalz besteht.

9. Verwendung nach Anspruch 1 bis 8 zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.
10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica und Yersinia ruckeri, Bakterien der Familie Mycoplasmataceae, der Gattungen Mycoplasma und Ureaplasma, insbesondere die Art Mycoplasma pneumoniae, Bakterien der Gattung Brucella, Bakterien der Gattung Bordetella, Bakterien der Familie Neisseriaceae, insbesondere der Gattungen Neisseria und Moraxella, insbesondere die Arten Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae und Moraxella bovis, Bakterien der Familie Vibrionaceae, insbesondere der Gattungen Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas und Photobacterium, insbesondere die Arten Vibrio cholerae, Vibrio anguillarum und Aeromonas salmonicidas, Bakterien der Gattung Campylobacter, insbesondere die Arten Campylobacter jejuni, Campylobacter coli und Campylobacter fetus, Bakterien der Gattung Helicobacter, insbesondere die Art Helicobacter pylori, Bakterien der Familien Spirochaetaceae und der Leptospiraceae, insbesondere der Gattungen Treponema, Borrelia und Leptospira, insbesondere Borrelia burgdorferi, Bakterien der Gattung Actinobacillus, Bakterien der Familie Legionellaceae, der Gattung Legionella, Bakterien der Familie Rickettsiaceae und Familie Bartonellaceae, Bakterien der Gattungen Nocardia und Rhodococcus, Bakterien der Gattung Dermatophilus, Bakterien der Familie Pseudomonadaceae, insbe-

sondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*, Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium* besteht, und bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei *Ulcera* des Magendarmtraktes.

11. Verwendung nach Anspruch 9 zur Behandlung von Infektionen, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung *Parvoviridae*, insbesondere *Parvoviren*, *Dependoviren*, *Densoviren*, Viren der Gattung *Adenoviridae*, insbesondere *Adenoviren*, *Mastadenoviren*, *Aviadenoviren*, Viren der Gattung *Papovaviridae*, insbesondere *Papovaviren*, insbesondere *Papillomaviren* (sogenannte Warzenviren), *Polyomaviren*, insbesondere *JC-Virus*, *BK-Virus*, und *Miopapovaviren*, Viren der Gattung *Herpesviridae*, insbesondere *Herpes-Simplex-Viren*, der *Varizellen/Zoster-Viren*, menschlicher *Zytomegalievirus*, *Epstein-Barr-Viren*, *humanes Herpesvirus 6*, *humanes Herpesvirus 7*, *humanes Herpesvirus 8*, Viren der Gattung *Poxviridae*, insbesondere *Pockenviren*, *Orthopox-* *Parapox-*, *Molluscum-Contagiosum-Virus*, *Aviviren*, *Capriviren*, *Leporipoxviren*, primär hepatotropen Viren, insbesondere *Hepatitisviren*, wie *Hepatitis-A-Viren*, *Hepatitis-B-Viren*, *Hepatitis-C-Viren*, *Hepatitis-D-Viren*, *Hepatitis-E-Viren*, *Hepatitis-F-Viren*, *Hepatitis-G-Viren*, *Hepadnaviren*, insbesondere sämtliche *Hepatitisviren*, wie *Hepatitis-B-Virus*, *Hepatitis-D-Viren*, Viren der Gattung *Picornaviridae*, insbesondere *Picornaviren*, alle *Enteroviren*, alle *Polioviren*, alle *Coxsackieviren*, alle *Echoviren*, alle *Rhinoviren*, *Hepatitis-A-Virus*, *Aphthoviren*, Viren der Gattung *Calciviridae*, insbesondere *Hepatitis-E-Viren*, Viren der Gattung *Reoviridae*, insbesondere *Reoviren*, *Orbiviren*, *Rotaviren*, Viren der Gattung *Togaviridae*, insbesondere *Togaviren*, *Alphaviren*, *Rubiviren*, *Pestiviren*, *Rubellavirus*, Viren der Gattung *Flaviviridae*, insbesondere *Flaviviren*, *FSME-Virus*, *Hepatitis-C-Virus*, Viren der Gattung *Orthomyxoviridae*, insbesondere *Influenzaviren*, Viren der Gattung *Paramyxoviridae*, insbesondere *Paramyxoviren*, *Morbillivirus*, *Pneumovirus*, *Masernvirus*, *Mumpsvirus*, Viren der Gattung *Rhabdoviridae*, insbesondere *Rhabdoviren*, *Rabiesvirus*, *Lyssavirus*, viskulares *Stomatitisvirus*, Viren der Gattung *Coronaviridae*, insbesondere *Coronaviren*, Viren der Gattung *Bunyaviridae*, insbesondere *Bunyaviren*, *Nairovirus*, *Phlebovirus*, *Uukuvirus*, *Hantavirus*, *Hantaanvirus*, Viren der Gattung *Arenaviridae*, insbesondere *Arenaviren*, lymphozytäres *Choriomeningitis-Virus*, Viren der Gattung *Retroviridae*, insbesondere *Retroviren*, alle *HTL-Viren*, *humanes T-cell Leukämievirus*, *Oncornaviren*, *Spumaviren*, *Lentiviren*, alle *HI-Viren*, Viren der Gattung

Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren besteht.

12. Verwendung nach Anspruch 9 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.
13. Verfahren zur Behandlung von infektiösen Erkrankungen, hervorgerufen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten, bei dem eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 einem an einer durch Bakterien, Viren, Pilze oder Parasiten hervorgerufenen Infektion erkrankten Patienten verabreicht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/03201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/66 A61K31/662 A61K31/665 A61K31/675 A61P31/04
A61P31/10 A61P31/12 A61P33/00 A61P33/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 04031 A (JOMAA, H.) 27 January 2000 (2000-01-27) claims 8-17 -----	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 August 2001

Date of mailing of the international search report

03/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Economou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter
Application No
PCT/EP 01/03201

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0004031 A	27-01-2000	DE 19831639 C	11-05-2000
		DE 19843360 A	30-03-2000
		AU 4481699 A	01-11-1999
		AU 5158099 A	07-02-2000
		BR 9912062 A	03-04-2001
		CN 1297532 T	30-05-2001
		WO 9952938 A	21-10-1999
		EP 1071959 A	31-01-2001
		EP 1095050 A	02-05-2001
		NO 20010200 A	14-03-2001
		TR 200002972 T	22-01-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intel
iales Aktenzeichen
PCT/EP 01/03201

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/66 A61K31/662 A61K31/665 A61K31/675 A61P31/04 A61P31/10 A61P31/12 A61P33/00 A61P33/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A01N		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 04031 A (JOMAA, H.) 27. Januar 2000 (2000-01-27) Ansprüche 8-17 -----	1-13
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 17. August 2001		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 03/09/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Economou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 01/03201

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0004031 A	27-01-2000	DE 19831639 C	11-05-2000
		DE 19843360 A	30-03-2000
		AU 4481699 A	01-11-1999
		AU 5158099 A	07-02-2000
		BR 9912062 A	03-04-2001
		CN 1297532 T	30-05-2001
		WO 9952938 A	21-10-1999
		EP 1071959 A	31-01-2001
		EP 1095050 A	02-05-2001
		NO 20010200 A	14-03-2001
		TR 200002972 T	22-01-2001